

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diclofenac Medochemie, 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg diklofenakkaaliumi.

INN. *Diclofenacum*.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 70,5 mg laktoosmonohüdraati ja 0,17 mg letsitiini (sisaldab sojaõli).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged, kapslikujulised kaksikkumerad tabletid, mõõtudega 5 x 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumaatiline valu, lihasvalu, peavalu, hambavalu, primaarse düsmenorröa sümptomaatiline ravi, äge alaseljavalu, ülemiste hingamisteede põletike ja gripi sümptomite, sh palaviku leevendamine, kurguvalu.

Ravim on näidustatud täiskasvanutele ja 14-aastastele ning vanematele lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Täiskasvanud ning 14-aastased ja vanemad lapsed

Algannusena manustatakse 2 tabletti, vajadusel jätkatakse ravi 1 tabletiga iga 4...6 tunni järel. 24 tunni jooksul tohib manustada maksimaalselt 6 tabletti (75 mg).

Diclofenac Medochemie tabletid on mõeldud lühiajaliseks kasutamiseks, kuni 5 päeva kestel valu leevendamiseks ja kuni 3 päeva kestel palaviku alandamiseks.

Lapsed

Diclofenac Medochemie 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablette ei soovitata kasutada alla 14-aastastel lastel.

Eakad

Eakaid patsiente tuleb ravida väikseima efektiivse annusega (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Diclofenac Medochemie 12,5 mg on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või neerupuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid teostatud, mistõttu annustamissoovitused puuduvad.

Diclofenac Medochemie 12,5 mg manustamisel kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Diclofenac Medochemie 12,5 mg on vastunäidustatud raske maksakahjustuse või maksapuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid teostatud, mistõttu annustamissoovitused puuduvad.

Diclofenac Medochemie 12,5 mg manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb veega alla neelata tervetena, eelistatavalt enne toidukorda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, sojaõli, pähkliõli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II...IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersetes arterites haigus ja/või ajuveresoonkonna haigus.

Äge mao- või soolehaavand, seedetrakti verejooks või perforatsioon.

Anamneesis seedetrakti verejooks või perforatsioon, mis on seotud eelneva MSPVA-raviga.

Äge või anamneesis korduv peptiline haavand/verejooks (kaks või rohkem diagnoositud haavandi või verejooksu episoodi).

Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).

Raske maksa- või neerupuudulikkus (vt lõik 4.4).

Diklofenak, nagu teisedki MSPVA-d, on vastunäidustatud patsientidele, kellel atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete manustamine kutsus esile astmahoo, nõgeslööbe või ägeda nohu.

Ajuverejooksu või teiste aktiivsete veritsuste või veritushäiretega patsiendid.

Veredüskraasiaga patsiendid.

Luuüdi depressiooniga patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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").

Diklofenaki samaaegset kasutamist koos teiste MSPVA-dega, sh tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitoritega (COX-2), tuleb vältida sünergistlikku kasu näitavate tõendite puudumise ja võimalike täiendavate kõrvaltoimete tekkeriski tõttu.

Vastavalt üldisele ravipraktikale soovitatakse eakatele patsientidele ravimit manustada ettevaatusega. Eelkõige soovitatakse kasutada võimalikku minimaalset annust nõrgestatud või väikese kehakaaluga eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel esineb suurema tõenäosusega neeru-, südameveresoonkonna- või maksafunktsiooni häire ja seetõttu on vajalik hoolikas jälgimine.

Sarnaselt teistele MSPVA-dele võivad diklofenaki kasutamisel allergilised reaktsioonid (sh anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid) harvadel juhtudel tekkida ka siis, kui ravimit pole varem kasutatud. 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.

Oma farmakodünaamilistest omadustest tingituna võib diklofenak sarnaselt teistele MSPVA-dele maskeerida põletiku sümptomeid.

Ravimi liigtarvitamisest tingitud peavalu

Pikaajaline igasugust tüüpi valuvaigistite kasutamine peavalu korral, võib neid vaid süvendada (liigeste valuvaigistite kasutamisest tingitud peavalu). Kui selline olukord on tekkinud või seda kahtlustatakse, tuleb pöörduda arsti poole ravi katkestamise nõustamiseks. Ravimi liigtarvitamisest tingitud peavalu diagnoosi tuleks kahtlustada patsientidel, kellel on sagedased või igapäevased peavalud hoolimata peavalu ravimite kasutamisest, või just sellepärast.

Diklofenakki tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on süsteemne erütematoosne luupus ja segatüüpi sidekoe haigus.

Fertiilsus

Diklofenaki kasutamine võib vähendada naise viljakust ja ei ole seetõttu soovitatav naisele, kes soovib raseduda. Naised, kellel on probleeme rasedumisega või kellele tehakse viljakusuuringuid, peaksid kaaluma diklofenaki kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.6).

Toimed seedetraktile

Kõigi MSPVA-de puhul on teatatud seedetrakti verejooksust, haavandist või perforatsioonist, mis võib osutada fataalseks ja mis võivad tekkida ükskõik millises ravi faasis kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning seedetrakti häirete anamneesiga või ilma. Raskemad tagajärjed võivad tekkida just eakamatel patsientidel. Kui diklofenaki manustamise ajal on tekkinud seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Sarnaselt teistele MSPVA-dele tohib diklofenakki manustada väga ettevaatlikult ja hoolikas meditsiiniline järelevalve on vajalik seedetrakti haigusele viitavate sümptomite korral või seedetrakti haavandi, verejooksu või perforatsiooni esinemisel anamneesis (vt lõik 4.8). Seedetrakti verejooksu oht on suurem MSPVA-de suuremate annuste korral ja patsientidel, kellel on anamneesis haavand, eriti kui see on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga. Eakatel on kõrvaltoimete tekkimise sagedus MSPVA-de suhtes suurenenud, eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võivad olla fataalsed (vt lõik 4.2).

Seedetrakti toksilisuse vähendamiseks patsientidel, kellel on anamneesis haavand, eriti kui see on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga, ning eakatel, tuleb alg- ja säilitusannusena kasutada minimaalset efektiivset annust.

Sellistel patsientidel, samuti neil, kes kasutavad väikses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi seedetrakti kahjustuste riski suurendavaid ravimeid, tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ainetega (sh misoprostool või protonpumba inhibiitorid).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mistahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust). Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi või verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nt süsteemsed kortikosteroidid, antikoagulandid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid või selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) (vt lõik 4.5).

Põhjalik meditsiiniline järelevalve on samuti vajalik haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel, kuna nende haigused võivad ägeneda (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.

Toimed maksale

Hoolikas jälgimine on vajalik diklofenaki määramisel halvenenud maksafunktsiooniga patsientidele, sest nende seisund võib halveneda (eriti seedetrakti veritsus).

Sarnaselt teiste MSPVA-dega, võib ka diklofenak põhjustada maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Diklofenaki pikaajalise ravi jooksul on ettevaatusabinõuna soovitatav regulaarselt jälgida maksafunktsiooni. Kui maksafunktsiooni ebanormaalsed testid püsivad või halvenevad, kui ilmnevad maksahaigusele vastavad kliinilised nähud või sümptomid või kui tekivad teised häired (nt eosinofiilia, nahalööbed), tuleb ravi diklofenakiga katkestada. Hepatiit võib esineda ilma prodromaalsümptomiteta. Ettevaatlikult tuleb diklofenakki kasutada maksa porfüüria korral, sest ravim võib provotseerida hoogu.

Toimed neerudele

Seoses MSPVA-de raviga on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest, mistõttu on eriline ettevaatus vajalik südame- või neerufunktsiooni häirega, anamneesis hüpertensiooniga ning eakate patsientide puhul, samaaegselt diureetikume või neerufunktsiooni märkimisväärselt mõjutavate ravimite kasutamisel ja ükskõik millisel põhjusel tekkinud rakuvälise vedeliku mahu olulise languse korral (näiteks enne või pärast suurt operatsiooni) (vt lõik 4.3). Nimetatud juhtudel on diklofenaki kasutamisel soovitatav ettevaatusabinõuna jälgida neerufunktsiooni. Ravi katkestamisel taastub tavaliselt ravieelne seisund.

Kui MSPVA-sid, nt diklofenakki, kombineeritakse diureetikumidega, võivad AKE-inhibiitorid või angiotensin II retseptori antagonistid suurendada neerufunktsiooni halvenemise ohtu, sh mõnede patsientide puhul võimalikku ägedat neerupuudulikkust, eriti juba olemasoleva neerufunktsiooni häire korral (vt lõik 4.5).

Nahareaktsioonid

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). Suurim risk nahareaktsioonide tekkeks on varases ravijärgus: enamusel juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Diklofenaki manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskesta kahjustused või mõni teine ülitundlikkuse sümptom. Erandjuhul võib *varicella* olla tõsiste naha ja pehmete kudede tüsistuste allikaks. Praeguseini ei saa välistada, et MSPVA-d aitavad kaasa selliste infektsioonide ägenemisele. Seetõttu on soovitatav tuulerõugete puhul hoiduda diklofenaki kasutamisest.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg ööpäevas) ja pikaajaliselt, võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) vähese kõrgeenenud riskiga.

Patsiente, kellel on kardiovaskulaarsete haiguste märkimisväärsed riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet ja suitsetamine), tohib diklofenakiga ravida üksnes pärast hoolikat kaalumist. Kuna diklofenakist põhjustatud kardiovaskulaarne risk võib suureneda koos annuse ja toime kestusega, tuleb kasutada võimalikult lühikese aja jooksul ja väikseimas efektiivses päevaannuses. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata patsientide valu sümptomaatilise leevendamise vajadust ja ravivastust.

Hematoloogilised toimed

Nagu teised MSPVA-d, võib ka diklofenak lühiajaliselt pärssida trombotsüütide agregatsiooni.

Vereleome- ja verehübimishäiretega patsiente tuleb seetõttu hoolikalt jälgida.

Ravi diklofenakiga soovitatakse ainult mõneks päevaks. Kuid kui diklofenakki kasutatakse pikemaajaliselt, on soovitatav sarnaselt teiste MSPVA-dega regulaarselt vereanalüüsi teha.

Astma

Patsientidel, kellel on astma, sesoonne allergiline nohu, ninalimaskesta turse (ninalööbid), krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või hingamisteede kroonilised infektsioonid (eriti allergilise nohu sarnaste sümptomitega), esineb teiste patsientidega võrreldes sagedamini MSPVA-de suhtes reaktsioone, nagu astma ägenemine (nn analgeetikumide talumatus/analgeetikumastma), Quincke'i ödeem või urtikaaria. Seepärast on nende patsientide puhul vajalikud erilised ettevaatusabinõud

(valmisolek hädaolukorraks). Sama kehtib ka patsientide kohta, kes on allergilised teiste teimeainetele, nt on varem tekkinud nahareaktsioonid, pruuritus või urtikaaria.

Diclofenac Medochemie sisaldab laktoosi.

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

Diclofenac Medochemie sisaldab letsitiini.

Kui patsient on ülitundlik maapähklile või sojale, ei tohi ta seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgnev puudutab koostoimeid, mida on täheldatud diklofenaki gastroresistentsete tablettide ja/või teiste diklofenaki ravimvormide puhul.

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

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

Diureetikumid ja anihüpertensiivsed ravimid: sarnaselt teiste MSPVA-dele, võib diklofenak samaaegsel manustamisel pärssida diureetikumide või anihüpertensiivsete ravimite toimet. Seepärast tuleb nimetatud kombinatsiooni manustada ettevaatusega ja patsientidel, eriti eakatel, tuleb perioodiliselt kontrollida vererõhku.

Kui MSPVA-sid, nagu nt diklofenak, kombineeritakse diureetikumidega, võivad AKE-inhibiitorid või angiotensiin II retseptori antagonistid suurendada mõnedel patsientidel neerufunktsiooni halvenemise riski, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust (harilikult mööduv), eriti juba eelneva neerufunktsiooni kahjustuse korral (nt eakad või dehüdreeritud patsiendid). Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele.

Patsientidele tuleb tagada adekvaatne hüdreeritus ja kontrollida kombineeritud ravi alustamisel ja perioodiliselt ravi jooksul neerufunktsiooni.

Samaaegne ravi kaaliumi säästvate diureetikumidega võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis ja seetõttu tuleb kaaliumisisaldust tihti kontrollida (vt lõik 4.4).

Teised MSPVA-d ja glükokortikosteroidid: diklofenaki ja teiste süsteemsete MSPVA-de või glükokortikosteroidide samaaegne kasutamine võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.4). Samaaegne atsetüülsalitsüülhappe manustamine vähendab diklofenaki plasmakontsentratsiooni ilma kliinilist toimet mõjutamata.

Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid: soovitav on ettevaatus, sest samaaegne manustamine võib suurendada veritsusriski (vt lõik 4.4). Kuigi kliinilised uuringud ei näi osutavat diklofenaki mõjule antikoagulantide toimele, on samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante saavatel patsientidel teatatud verejooksuriski suurenemist. Seega on neid patsiente soovitav hoolikalt jälgida.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d): süsteemsete MSPVA-de samaaegsel kasutamisel koos SSRI-dega võib suurendada 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 diklofenakiga ravi ajal kohandada diabeediravimite annuseid. Seetõttu on samaaegse ravi korral ettevaatusabinõuna soovitav kontrollida vere glükoosisisaldust.

Metotreksaat: diklofenak võib inhibeerida metotreksaadi tubulaarset renaalset kliirensit ja seetõttu suurendada selle ekspositsiooni. Ettevaatus on vajalik, kui MSPVA-d manustatakse vähem kui 24

tundi enne või pärast metotreksaadi manustamist, kuna metotreksaadi sisaldus veres ja seega tema toksilisus võib suurened.

Tsüklosporiin: sarnaselt teiste MSPVA-dega, võib diklofenak suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust, mõjutades renaalseid prostaglandiine. Lisaks on teatatud, et tsüklosporiin võib suurendada diklofenaki plasmakontsentratsiooni 100 %. Seetõttu peab tsüklosporiiniga mitteravitavatel patsientidel kasutama diklofenaki tavalisest väiksemaid annuseid.

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

Tugevad CYP2C9 inhibiitorid: ettevaatus on vajalik diklofenaki määramisel samaaegselt tugevate CYP2C9 inhibiitoritega (nt sulfiinüürasoon ja vorikonasool), kuna diklofenaki metabolismi inhibeerimise tõttu võib diklofenaki plasmakontsentratsioon ja ekspositsioon oluliselt suurened.

Fenütoiin: fenütoiini ja diklofenaki samaaegsel kasutamisel on soovitatav jälgida fenütoiini plasmakontsentratsiooni, kuna selle suurenemine võib põhjustada fenütoiini tugevamat toimet.

Kolestipool ja kolestüramiin: kolestipool/kolestüramiin võivad põhjustada diklofenaki imendumise edasilükkumist või vähenemist. Seepärast on soovitatav diklofenakki manustada vähemalt üks tund enne või 4...6 tundi pärast kolestipooli/kolestüramiini manustamist.

Koostoimed toiduga

Diklofenaki imendumise kiirus väheneb, kui tablette võetakse koos toiduga. Tablette ei soovitata võtta toidukorra ajal või vahetult pärast seda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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 südame väärarengule ja gastroskiisile. Kardiovaskulaarse väärarengu absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt 1,5%-le. Arvatavalt suureneb risk sõltuvalt annuse suurusest ja ravi kestusest. Loomadel on prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamise tulemusel suurenenud implantatsioonieelne ja -järgne hukkumine ning embrüo/loote suremus. Lisaks on teatatud loomadel erinevate väärarengute, sealhulgas kardiovaskulaarsete väärarengute juhtude suurenemisest, kui prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid on manustatud organogeneesi perioodil. Tavapärased prekliinilised loomkatsed on näidanud, et puuduvad tõendid selle kohta, et diklofenak võib olla hiirtel, rottidel või küülikutel teratogeenne. Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi diklofenakki kasutada, välja arvatud äärmisel vajadusel. Kui diklofenakki kasutatakse naisel, kes soovib rasestuda, või raseduse esimesel ja teisel trimestril, tuleb annus hoida nii väike kui võimalik ja ravi kestus nii lühike kui võimalik.

Raseduse kolmandal trimestril on prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamine vastunäidustatud, kuna võivad põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (koos arterioosjuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalse hüpertensiooniga);
- neerude funktsioonihäireid, mis võib areneda neerupuudulikkuseks koos oligohüdratsiooniga.

Raseduse lõpus võib prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamine põhjustada emal ja vastsündinul:

- võimalikku veritsusaja pikenemist, trombotsüütide hüübimisvastane toime, mis võib ilmneda ka väga väikeste annuste korral;
- emakakontraktsioonide pärssimist, mille tulemusel sünnitus lükkub edasi või pikeneb.

Imetamine

Sarnaselt teiste MSPVA-dega imendub diklofenakki rinnapiima väikestes kogustes. Seepärast ei tohi diklofenakki imetamise ajal kasutada, et vältida kõrvaltoimeid imikule.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kellel tekivad diklofenaki kasutamise ajal nägemishäired, pearinglus, peapööritus, unisus või teised kesknärvisüsteemi häired, peaksid hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedamini esinevad reaktsioonid esimesena. Sagedused on defineeritud 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).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimed hõlmavad nii neid, millest on teatatud diklofenaki lühiajalise kui ka pikaajalise kasutamise korral.

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus, anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid (sh hüpotensioon ja šokk).
Väga harv: angioneurootiline turse (sh näoturse).

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: desorientatsioon, depressioon, unetus, hirmuunenäod, ärrituvus, psühhootilised häired, ärevus.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus.

Harv: uimasus.

Väga harv: tundlikkushäired, mäluhäired, krambihood, treemor, aseptiline meningiit, maitsetundlikkuse häired, tserebrovaskulaarne kahjustus.

Silma kahjustused

Väga harv: nägemiskahjustus, ähmane nägemine, kahelinägemine.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: peapööritus.

Väga harv: tinnitus, kuulmislangus.

Südame häired

Väga harv: palpitatsioonid, valu rindkeres, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt.

Tadmata: 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, isutus.

Harv: gastriit, seedetrakti verejooks, veriokse, hemorraagiline diarröa, veriroe, seedetrakti haavand (veritsuse või perforatsiooniga või ilma).

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

Maksa ja sapiteede häired

Sage: transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Harv: hepatiit, kollatõbi, maksafunktsiooni häire.

Väga harv: fulminantse kuluga hepatiit, maksanekroos, maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööve.

Harv: urtikaaria.

Väga harv: bulloossed reaktsioonid, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyell'i sündroom), eksfoliativne dermatiit, alopeetsia, valgustundlikkus, purpur (sh allergiline purpur), pruuritus.

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria, nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, renaalne papillaarne kroos.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: tursed.

Seedetrakt:

Loomu poolest kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võivad ilmned peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti veritsus (mõnikord letaalne), eriti eakatel patsientidel (vt lõik 4.4). Diklofenaki manustamise järgselt on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, puhitusest, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, verest väljaheites, verioksest, haavandilisest stomatiidist, koliidi ja Crohn'i tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Aeg-ajalt on täheldatud gastriiti.

Südameveresoonekond:

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et diklofenaki kasutamine võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrgeenenud riskiga (vt lõik 4.4). See risk suureneb suurte annuste (150 mg ööpäevas) kasutamisel ja pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Diklofenaki üleannustamisel puudub tüüpiline kliiniline pilt. Üleannustamine võib põhjustada järgmisi sümptomeid: oksendamine, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, pearinglus, tinnitus või krambihood. Raske mürgistuse korral võivad tekkida äge neerupuudulikkus ja maksafunktsiooni kahjustus.

Ravi

MSPVA-de manustamisest tingitud ägeda mürgistuse ravi on toetav ja sümptomaatiline ja seda tuleb kasutada tüsistusena tekkinud hüpotensiooni, neerupuudulikkuse, krambihooegade, seedetrakti häire ja hingamise depressiooni puhul.

Spetsiaalsed ravimeetmed, nt diureesi forsseerimine, dialüüs või hemoperfusioon ei aita tõenäoliselt MSPVA-sid organismist väljutada nende ulatusliku plasmavalkudega seondumise ja ulatusliku metabolism tõttu.

Potentsiaalselt toksilise üleannuse sisse võtmisel võib kaaluda aktiivsõe manustamist ja võimaliku eluohtliku üleannuse alla neelamisel 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.

Diklofenakkaalium on mittesteroidne valuvaigisti, millel on põletikuvastased ja palavikku alandavad omadused.

Diklofenak sobib akuutse valu raviks. Toimemehhanism on tingitud prostaglandiini biosünteesi pärssimisest. Prostaglandiinidel on peamine roll põletiku, valu ja palaviku tekkimises.

Diklofenaki toime ilmneb kiiresti. Seetõttu on see äärmiselt sobilik akuutse valu raviks ja palaviku alandamiseks. Diklofenakil on valuvaigistav toime.

In vitro tingimustes ei vähene kudedes proteoglykaani süntees sellise kontsentratsioonini, mida täheldati inimestel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Diklofenak imendub kiiresti ja täielikult. Kahe 12,5 mg tableti manustamisel saavutatakse keskmine plasmakontsentratsioon 1,9 µmol/l ligikaudu 35 minutiga (T_{max} mediaan). Imendunud kogus on otseses proportsionaalses sõltuvuses manustatud annusest. Ligikaudu pool diklofenakist metaboliseeritakse läbi esmase maksapassaaži („*first-pass*“ efekt). Bioaadavus suukaudse annuse järgselt on pool samast annusest parenteraalselt manustatuna. Korduval manustamisel farmakokineetika ei muutu. Soovitatud manustamisintervallide järgimisel ravim ei kuhju.

Jaotumine

99,7% diklofenakist seondub seerumi valkudega, enamasti albumiinidega (99,4%). Jaotusruumala on 0,12...0,17 l/kg. Diklofenakki on leitud sünoviaalvedelikus, kus maksimaalsed kontsentratsioonid on mõõdetud 2...4 tundi pärast maksimaalse kontsentratsiooni saavutamist plasmas. Eliminatsiooni poolväärtusaeg sünoviaalvedelikust on 3...6 tundi. Kaks tundi pärast maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamist on toimeaine sisaldus sünoviaalvedelikus juba kõrgem kui plasmas ning see jääb sellele tasemele püsima kuni 12 tunniks.

Biotransformatsioon

Diklofenaki biotransformatsioon leiab aset intaktse molekuli glükuroonhappega osalise konjugeerimise teel, kuid põhiliselt üksiku ja korduva hüdroksüleerimise ja metoksüleerimise teel. Nimetatud protsesside tulemusena tekivad mitmed fenoolsed metaboliidid, millest enamused konverteeritakse glükuroniidkonjugaatideks. Kaks nendest metaboliitidest on bioloogiliselt aktiivsed, kuid nõrgemad, võrreldes diklofenakiga.

Eritumine

Diklofenaki süsteemne kogukliirens plasmast on 263±56 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg plasmas on 1...2 tundi. Neli metaboliiti (sh kaks aktiivset) on samuti lühikese poolväärtusajaga: 1...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.

Patsientide erirühmad

Vanusest tingitud olulisi erinevusi ravimi imendumise, metabolismi või eritumise osas ei ole täheldatud.

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole tavalise annustamisskeemi järgimisel oodata muutumatul kujul toimeaine kuhjumist. See järeldus tuleneb üksikannuse kineetika uuringust. Kreatiini kliirensi väärtustel alla 10 ml/min on hüdroksüülmetaboliitide arvatud püsikontsentratsioonid ligikaudu 4 korda kõrgemad kui tervetel. Metaboliidid väljutatakse siiski lõplikult sapiga.

Kroonilise hepatiidi või dekompanseerimata tsirroosiga patsientide puhul on diklofenaki kineetika ja metabolism sarnased maksahaiguseta patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Diklofenaki akuutse ja korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, mutageensuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud terapeutilises annuses kahjulikku toimet inimesele. Ei ole tõendeid, et diklofenak avaldaks teratogeenset toimet hiirtele, rottidele või küülikutele.

Diklofenak rottidel ei avaldanud mõju emasloomade viljakusele. Järglaste pre-, peri- ja postnataalne areng ei olnud mõjutatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu

Laktoosmonohüdraat

Kaltsiumfosfaat

Naatriumtärklisglükolaat, tüüp A

Maisitärklis

Povidoon K30

Mikrokristalliline tselluloos 101

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Kate – Opadry White OY-B-28920

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E 171)

Talk

Sojaletsitiin (E 322)

Ksantaankummi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Tabletid on pakendatud külmpressitud alumiinium/läbisurutav alumiinium OPA-Alumiinium-PVC/Alumiinium blistritesse.

Pakendi suurused: 10, 20, 30 ja 40 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

951317

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.03.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2022