

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Almiral, 25 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter süstelahust sisaldab 25 mg diklofenaknaatriumi.

Üks ampull (3 ml) süstelahust sisaldab 75 mg diklofenaknaatriumi.

INN. *Diclofenacum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ampull (3 ml) süstelahust sisaldab 157,05 mg bensüülakoholi, 1,5 mg naatriummetabisulfitit.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge värvitu või peaaegu värvitu lahus lihasesiseseks süstimiseks või intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu ja põletiku sümptomaatiline ravi:

- artriidid: reumatoidartriit, osteoartrid, anküloseeriv spondüliit, krooniline polüartriit
- ägedad lihas-skeleti haigused nagu periartriit, tendiniit, tenosünoviit, bursiit
- valulikud traumajärgsed tursed või põletikud.
- ägedad sapi- ja neerukoolikud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Almiral'i soovitatavaks annuseks on 75...150 mg ööpäevas. Säilitusannus on 50...100 mg ööpäevas, mis manustatakse samuti väiksemateks annusteks jagatuna. Säilitusravi kestuse määrab arst vastavalt konkreetsele patsiendil saadud ravivastusele. Ägedate, ainult lühiajalist ravi vajavate seisundite korral tuleb eelistada toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide kasutamist

Diklofenaknaatrium tuleb lihasesse manustamisel süstida sügavale tuharalihasesse (ülemissse välimisse neljandikku), et vähendada närvi- või koekahjustuse riski. Kui ööpäevas on vajalik kahe annuse manustamine, tuleb teine annus süstida teise tuharasse.

Ägeda valu korral manustatakse lihasesse 75 mg (1 ampull), vajadusel võib 30 minuti pärast sama annust korrata.

Intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks lahjendatakse 1 ampull 100...150 ml füsioloogilise (0,9% NaCl) või 5% glükoosilahusega. Mõlemad lahused tuleb kõigepealt puhverdada 0,5 ml 8,4% või 1 ml 4,2% naatriumvesinikkarbonaadi lahusega. Kasutada tohib ainult läbipaistvaid

infusioonilahuseid. Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes, vahetult enne manustamist. Mitte manustada intravenoosse boolusinjektsioonina!

Võimalikke annustamisskeeme on kaks:

- 25...50 mg infusioonina 15 minuti kuni 1 tunni jooksul või 75 mg infusioonina 30 minuti kuni 2 tunni jooksul (vajadusel võib annuseid korrata 4...6 tunni möödudes);
- pidevinfusioon kiirusega 5 mg/h kuni maksimaalse ööpäevase annuseni.

Infusioonina ei tohi ravimit manustada üle 2 päeva.

Maksimaalne ööpäevane annus erinevate manustamisviiside puhul on 150 mg.

Sapi ja neeru koolikuliste valude korral on diklofenaki soovitatav süstitav annus kuni 150 mg ööpäevas. Ravi süstelahusega ei tohiks kesta kauem kui 2 ööpäeva.

Eakatel patsientidel ning neerupuudulikkuse, südamepuudulikkuse ja maksahaiguste korral tuleks ravi alustada vähima võimaliku annusega ning ravi jätkata madalaima efektiivse annusega.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole ravimi farmakokineetika muutunud, kuid nagu kõikide mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite puhul, peab nende kasutamisel olema ettevaatlik ning tarvitama madalaimat efektiivset annust, eriti nõrgestatud või väikese kehakaaluga patsientidel.

Neeru- või maksapuudulikkus

Ravi madalaima efektiivse annusega tuleb läbi viia hoolika järelevalve tingimustes, kuna tekkida võib neerufunktsiooni häire süvenemine. Mõõduka ja raskekujulise neerupuudulikkuse korral on soovitatav võimalusel ravimit vältida. Ka raskekujulise maksapuudulikkuse korral tuleks ravimi kasutamist vältida, kuna suureneb veepeetuse ja seedetrakti verejooksu risk.

Lapsed ja noorukid

Almiral[®] ei kasutata lastel ja noorukitel.

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Anamneesis varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.
- Äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu)
- Patsiendid, kellel aspiriin või teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid on esile kutsunud astmahoo, urtikaaria või ägeda riniidi.
- Raske südamepuudulikkus.
- Raske maksa- või neerupuudulikkus
- Hepaatiline porfüüria
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6)
- Väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II-IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus

Intravenoosse manustamise korral lisaks:

- samaaegne mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või antikoagulantide (sh väikeses annuses hepariini) kasutamine
- anamneesis hemorraagiline diatees
- tserebrovaskulaarne verejooks või selle kahtlus

- suure verejooksuohuga operatsioonid
- bronhiaalastma anamneesis
- mõõdukas või raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens >160 µmol/l)
- hüповoleemia või dehüdratsioon

Diklofenaki süstelahus on vastunäidustatud alla 18-aastatel noorukitel ja lastel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised riskid

Almiral'i kasutamise ajal peab vältima teiste MSPVA-de sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite kasutamist.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt lõik 4.2, ja allpool *Seedetrakti riskid ja Kardiovaskulaarsed riskid*).

Lihasnõrkust, lihashalvatust, hüpesteesiat, medikamentosset nahaembooliat (*embolia cutis medicamentosa*, Nicolau sündroom) ja süstekoha nekroosi põhjustavate kõrvaltoimete tekkimise vältimiseks süstekohas tuleb rangelt järgida intramuskulaarse süstimise juhiseid.

Eakad: Vanuritel on MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete (eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võib lõppeda letaalselt) esinemissagedus kõrgem.

Süstekoha reaktsioonid

Pärast diklofenaki intramuskulaarset manustamist on teatatud süstekoha reaktsioonidest, sealhulgas süstekoha nekroosist ja *embolia cutis medicamentosa*'st, mida tuntakse ka Nicolau sündroomina; eriti pärast tahtmatut subkutaanset manustamist. Diklofenaki intramuskulaarsel manustamisel tuleb järgida sobivat nõelavalikut ja süstimistehnikat (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

Seedetrakti riskid

Seedetrakti verejooks, haavand ja perforatsioon: Potentsiaalselt letaalset seedetrakti verejooksu, haavandumist või perforatsiooni on teatatud kõikide MSPVA-de kasutamisega ravi mistahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma.

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 seedetrakti 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, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Kui ibuprofeen-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).

MSPVA-d, sealhulgas diklofenak, võivad olla seotud gastrointestinaalse anastomoosi lekke riski suurenemisega. Diklofenaki kasutamisel pärast gastrointestinaalseid operatsioone on soovitatav põhjalik meditsiiniline järelevalve ja ettevaatus.

Ülitundlikkus

Sarnaselt teiste MSPVAdega võib ka diklofenakiga harva esineda allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone, mis võivad tekkida ka eelneva kokkupuuteta ravimiga. 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.

Diklofenakravi võib tundlikel patsientidel vallandada porfüüriahoo.

Neeru- ja maksapuudulikkus

Neeru-, maksa- või patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kuna diklofenak-ravi ajal võib häiruda neerufunktsioon. Ravi ajal on soovitatav regulaarselt kontrollida neerufunktsiooni ja kasutada madalaimat efektiivset annust. Toime neerufunktsioonile on tavaliselt mööduv ravi lõpetamise järgselt.

Kui kõrvalekalded maksafunktsiooni testides püsivad või süvenevad või tekivad hepatiidi sümptomid või eosinofiilia ja/või nahalööve, tuleb ravi katkestada. Patsiendi regulaarne arstlik jälgimine on vajalik raske maksafunktsiooni häire korral.

Pikaajalise ravi korral (eriti eakatel patsientidel) tuleb ettevaatusabinõuna regulaarselt kontrollida neeru- ja maksafunktsiooni ning verepilti.

Astmaga patsiendid

Patsientidel, kellel on astma, sesoonne allergiline nohu, ninalimaskesta turse (nt ninapolüübid), krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või hingamisteede kroonilised infektsioonid (eriti allergilise nohu sarnaste sümptomitega), esineb sagedamini MSPVA-de vastu reaktsioone nagu astma ägenemine (nn analgeetikumide talumatus/analgeetikum-astma), Quincke'i 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, pruuritus või urtikaaria.

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. Admiral'i manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskesta kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom.

Suurtes annustes pärsib diklofenak trombotsüütide agregatsiooni.

Sulfitite suhtes ülitundlikel ja bronhiaalastmaga patsientidel võivad tekkida allergilist tüüpi reaktsioonid (vt lõik 6.1).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed riskid

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

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg päevas) ja pika-ajaliselt võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähesel määral suurenenud riskiga.

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib diklofenakki kasutada ainult pärast põhjalikku kaalutlust. Kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel tohib pika-ajalist ravi alustada pärast põhjalikku kaalutlust.

Diklofenak võib maskeerida infektsiooni sümptomaatikat. Eriline ettevaatus on vajalik eakate patsientide ning südamepuudulikkusega, arteriaalse hüpertensiooniga ja maksa või neerude funktsioonihäiretega patsientide puhul.

Kardiovaskulaarsete haiguste märkimisväärsete riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) patsiente tuleb ravida diklofenakiga üksnes pärast hoolikalt kaalutlust. Kuna diklofenakist põhjustatud kardiovaskulaarne risk võib suureneda koos annuse ja toime kestusega, tuleb diklofenakki kasutada võimalikult lühikest aega ja väikseimas efektiivses päevaannuses. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata patsientide valu sümptomaatilise leevendamise vajadust ja ravivastust.

Viljakus

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.

Abiainetega seotud hoiatused

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või toidate last rinnaga või teil on maksa- või neeruhaigus, sest suures koguses bensüülalkoholi manustamisel on risk kumuleerumise ja toksilisuse (nn metaboolne atsidoos) tekkeks.

Natriummetabisulfit võib harva põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi. See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, s.t on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liitium ja digoksiin

Diklofenaki toimel võib suurened liitiumi ja digoksiini plasmakontsentratsioon. Soovitatav on plasma liitiumitaseme sagedane kontrollimine ja vajadusel annuse vähendamine.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid

Võivad suurendada riski seedetrakti verejooksuks (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid

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

Antikoagulandid ja antiagregandid: soovitatav on ettevaatlik kasutamine, sest samaaegne manustamine võib suurendada veritsusrisi. Kuigi kliinilised uuringud ei näi osutavat diklofenaki mõjule antikoagulantide toimele, on samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante saavatel patsientidel teatatud verejooksuriski suurenemisest. Seega on neid patsiente soovitatav hoolikalt jälgida.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Diklofenaki ja klopidegreeli või tiklopidiini samaaegsel manustamisel suureneb verejooksu risk.

Diabeediravimid

Üksikutel juhtudel on diklofenak avaldanud hüper- või hüpoglükeemilist toimet, vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine.

Tsüklosporiin

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (sh diklofenaki) ja tsüklosporiini koosmanustamisel on täheldatud nefrotoksilisust, mis võib olla tingitud kahe ravimi kombineeritud prostaglandiinide sünteesi pärssivast toimest.

Metotreksaat

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ja metotreksaadi samaaegne manustamine (24 tunni vältel) on põhjustanud metotreksaadi kuhjumisest tingitud mürgistust; viimane on tingitud neerude eritusfunktsiooni vähenemisest mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite toimel.

Kinoloon-antibiootikumid

Ettevaatlik peab olema kinolooni manustamisel mittesteroidset põletikuvastast ravimit tarvitavatele patsientidele, kuna see võib põhjustada krampe. Viimast võib esineda nii patsientidel, kellel on anamneesis krampid või epilepsia kui ka patsientidel, kellel vastav anamnees puudub.

Kortikosteroidid

Võivad suurendada riski seedetrakti verejooksu või haavandi tekkeks (vt lõik 4.4).

Atsetüülsalitsüülhape

Atsetüülsalitsüülhappe tõrjub diklofenaki välja tema seondumiskohtadelt ning seetõttu on nende samaaegne kasutamine vastunäidustatud. Samuti on kõrvaltoimete suurenemise ohu tõttu vastunäidustatud teiste MSPVP-de kasutamine.

Misoprostool

Arvatavasti põhjustab misoprostooli manustamine suures annuses diklofenaki AUC vähenemise ja seedetrakti kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskuse suurenemise.

Mifepristoon

MSPVA-d (sh diklofenakki) ei tohi kasutada 8-12 päeva pärast mifepristooni manustamist, kuna MSPVA-d võivad vähendada mifepristooni toimet.

Diureetikumid

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid võivad vähendada diureetikumide toimet. Samaaegne ravi kaaliumisäästvate diureetikumidega võib viia kaaliumitaseme suurenemiseni plasmas. Seetõttu on soovitatav plasma kaaliumisisalduse regulaarne kontrollimine.

AKE inhibiitorite ja β -blokaatorite

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid vähendavad AKE inhibiitorite ja β -blokaatorite hüpotensiivset toimet.

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 ning südame väärarengute ja gastroskiisi suurenenud riskile. 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.

Alates 20. rasedusnädalast võib diklofenaki kasutamine põhjustada loote neerufunktsiooni häiretest tingitud oligohüdramnioni. See võib tekkida kohe pärast ravi alustamist ja on ravi lõpetamisel tavaliselt pöörduv. Lisaks on teatatud arterioosjuha ahenemisest pärast diklofenaki kasutamist raseduse teisel trimestril, millest enamik taandus pärast ravi lõpetamist. Seetõttu ei tohi raseduse esimesel ja teisel trimestril 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. Pärast mitmepäevast kokkupuudet diklofenakiga alates 20. rasedusnädalast tuleb kaaluda raseda sünnituseelset jälgimist oligohüdramnioni ja arterioosjuha ahenemise suhtes. Oligohüdramnioni või arterioosjuha ahenemise ilmnemisel tuleb diklofenaki kasutamine lõpetada.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid tekitada järgmist lootel:

- kardiopulmonaalne toksilisus (arterioosjuha enneaegne ahenemine/sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);

- neerufunktsiooni häire (vt eespool);
- raseduse lõpus emal ja vastsündinul:
- veritsusaja võimalik pikenemine, antiagregeeriv toime, mis võib ilmneda esineda ka isegi väga väikeste annuste korral;
 - emakakontraktsioonide pärssimine, mis põhjustab sünnituse lükkub hilinemist või pikenemist.
- Seetõttu on diklofenak raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Diklofenak eritub rinnapiimaga, mistõttu suurtes annustes või pikaajaliselt ravimit kasutavatel emadel on soovitatav imetamisest loobuda.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Diklofenak võib põhjustada pearinglust ja teisi kesknärvisüsteemihäireid, seetõttu peab olema ettevaatlik autojuhtimisel ja liikuvate mehhanismidega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Tõsiste kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb ravi diklofenakiga otsekohe lõpetada.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud järgmiselt:

- 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.

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 ja 4.4).

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

Teadmata: süstekoha nekroos.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peavalu, pearinglus ja vertiigo.

Harv: uimasus ja väsimus.

Väga harv: tundlikkuse ja maitsetundlikkuse muutused, paresteesia, mäluhäired, desorientatsioon, ähmane nägemine, diploopia, kuulmishäired, tinnitus, unetus, hirmuunenäod, ärrituvus, krampid, depressioon, psühhootilised reaktsioonid ja ärevus.

Silma kahjustused

Väga harv: Nägemishäired (hägune nägemine, nägemisnärvide neuriit, kahelinägemine).

Kõrva ja labürindi kahjustused

Väga harv: kuulmiskahjustus, tinnitus.

Südame häired

Väga harv: südameklappimine, valu rinnus.

MSPVA raviga seoses on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg päevas), võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) kõrge riskiga (vt lõik 4.4).

Teadmata: Kounise sündroom.

Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: pneumoniit.

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: epigastriaalne valu, teised gastrointestinaalsed häired (näiteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid, düspepsia, kõhupuhitus, anoreksia).

Harv: Gastriit, gastrointestinaalse veritsus (hematemees, veriuro, verine kõhulahtisus), peptilised haavandid koos või ilma veritsusega (perforatsiooniga või ilma, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eriti vanemas eas patsientidel). (vt lõik 4.4).

Väga harv: aftoosne stomatiit, glossiit, söögitoru kahjustused, soolekahjustused (näiteks mittespetsiifiline hemorraagiline koliit ja haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine, käärsoole kahjustus ja struktuurid), pankreatiit, kõhukinnisus.

Teadmata: isheemiline koliit.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine (ALT, AST),

Harv: maksafunktsioonihäired, k.a hepatiit, üksikjuhtudel letaalse lõppega, nahakollasusega või ilma

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: punetus või nahalööve

Harv: urtikaaria

Väga harv: bulloosne lööve, ekseem, *erythema multiforme*, Stevens-Johnson'i sündroom, äge toksiline epidermolüüs, erütroderma, juuste väljalangemine, valgustundlikkuse reaktsioonid, purpur ja allergiline purpur.

Neerude ja kuseteede häired

Harv: Tursed.

Väga harv: äge neerupuudulikkus, hematuria, proteiinuuria ja teised kuseteede häired, interstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom, papilli nekroos.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: impotentsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: süstekoha reaktsioonid nagu paikne valu ja induratsioon.

Väga harv: paikne valu ja abstsessi moodustumine.

Teadmata: *Embolia cutis medicamentosa* (Nicolau sündroom)

Immuunsüsteemi häired

Harv: tursed, ülitundlikkusreaktsioonid nagu bronhospasm, anafülaktilised/anafülalaktoidsed süsteemsed reaktsioonid, k.a. hüpotensioon.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifiline antidoot puudub. Ravimi imendumise takistamiseks tuleb esimesel võimalusel teha maoloputus või manustada aktiivsütt. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

Mürgistussümptomiteks võivad olla hüpotensioon, neerupuudulikkus, krambid, seedetrakti ärritusnähud, hingamise pärssumine. Diklofenaki ulatusliku metabolismi ja suure seonduvuse tõttu

plasmavalkudega ei ole forsseeritud diurees, hemodialüüs ja hemoperfusioon diklofenaki elimineerimisel efektiivsed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained.
ATC kood: M01AB05

Toimemehhanism

Diklofenak on mittesteroidne põletiku- ja valuvastane ravim, mis pärsib prostaglandiinide sünteesi. Diklofenakki võib intramuskulaarselt kasutada ägeda valu korral, näiteks koolikvalude, osteoartroosi ja reumatoidartriidi ägenemise, traumajärgse ja postoperatiivne valu jm korral. Intravenoosne ravimi kasutamine võib osutada vajalikuks postoperatiivse valu raviks või profülaktikaks haiglatiingimustes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 75 mg diklofenaki manustamist intramuskulaarse süste teel leiab imendumine aset otsekohe ning keskmine kontsentratsioon plasmas, mis on ligikaudu $2,558 \pm 0,968 \mu\text{g/ml}$ ($2,5 \mu\text{g/ml} \approx 8 \mu\text{mol/l}$) saavutatakse ligikaudu 20 minutiga. Imendunud kogus on lineaarses proportsioonis manustatud annusega.

Intravenoosne infusioon: kui 75 mg diklofenakki manustatakse 2 tunni jooksul intravenoosse infusioonina, saavutatakse keskmine kontsentratsioon plasmas ligikaudu $1,875 \pm 0,436 \mu\text{g/ml}$ ($1,9 \mu\text{g/ml} \approx 5,9 \mu\text{mol/L}$). Lühemal infusioonil saavutatakse kõrgem plasma tippkontsentratsioon, pikemal infusioonil saavutatakse kontsentratsioon, mis on proportsionaalne 3 kuni 4 tundi kestva infusioonijaga. Suukaudsel, rektaalsel manustamisel või lihasesse süstimisel langeb plasmakontsentratsioon kontrastina kiiresti pärast tippkontsentratsiooni saabumist.

Biosaadavus

Kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on intramuskulaarse või intravenoosse manustamise järel ligikaudu kaks korda suurem kui suu kaudu või rektaalsel manustamisel saavutatu, sest selle manustamisviisi korral välditakse esmase maksapassaaži efekti.

Jaotumine

Toimeaine on 99,7% ulatuses seotud valkudega, peamiselt albumiinidega (99,4%). Diklofenak tungib sünoviaalvedelikku, kus maksimaalne kontsentratsioon on mõõdetud 2 kuni 4 tundi pärast maksimaalse kontsentratsiooni saabumist plasmas. Sünoviaalvedelikus on näiv eliminatsiooni poolväärtusaeg 3 kuni 6 tundi. Kaks tundi pärast maksimaalse kontsentratsiooni saabumist plasmas on toimeaine kontsentratsioon sünoviaalvedelikus juba suurem kui plasmas ja see jääb suuremaks kuni 12-ks tunniks.

Biotransformatsioon

Diklofenaki biotransformatsioon toimub osaliselt intaktse molekuli glükuronidatsiooni teel, kuid peamiselt üksik- ja multihüdroksüleerumise ning metoksüleerumise teel, mille tulemuseks on mitmed fenoolmetaboliidid, millest enamik konjugeeritakse glükuroniidkonjugaatideks. Kaks nendest fenoolmetaboliitidest on bioloogiliselt aktiivsed, kuid palju vähemal määral kui diklofenak.

Eritumine

Diklofenaki kogu süsteemne kliirens plasmast on $263 \pm 56 \text{ ml/min}$ (keskmine väärtus \pm SD). Lõplik poolväärtusaeg plasmas on 1 kuni 2 tundi. Neljal metaboliidil, sh kahel aktiivsel, on samuti lühike poolväärtusaeg - 1 kuni 3 tundi.

Ligikaudu 60% manustatud annusest eritub uriiniga intaktse molekuli glükuroniidkonjugaadi ja metaboliitidena, millest enamus on samuti konverteeritud glükuroniidkonjugaatideks. Muutumatu toimeainena eritub vähem kui 1%. Ülejäänud annus elimineeritakse metaboliitidena sapi ja roojaga.

Teised patsientide eripopulatsioonid

Eakad

Vanusest tingitud olulisi erinevusi ravimi imendumise, ainevahetuse või eritumise osas pole täheldatud, välja arvatud juhud, kus 5 eakal patsiendil määrati 15 minutilise intravenoosse infusiooni järel 50% kõrgem plasmakontsentratsioon võrreldes noorte tervete isikutega.

Neerufunktsioonihäirega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei saa üksikannuse kineetika põhjal järeldada muutumatu toimeaine kuhjumist, kui rakendatakse tavapärasest annustamisskeemi. Kui kreatiniini kliirens on alla 10 ml/min, on hüdroksümetaboliitide arvestuslik püsikontsentratsioon plasmas ligikaudu 4 korda suurem kui normaalsetel isikutel. Sellele vaatamata erituvad metaboliidid lõpuks sapi kaudu.

Maksahaigusega patsiendid

Kroonilise hepatiidi või mitte-dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel on diklofenaki farmakokineetika ja metabolism samasugused kui ilma maksahaigusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Täiendavat informatsiooni ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol, naatriumformaldehüüdsulfoksülaad, propüleenglükool, naatriummetabisulfit, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml ampullid, 5, 10 või 100 tk pakendis
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Almiral süstelahuse ampullid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Avada aseptilistes tingimustes. Mitte segada teiste süstelahustega.

Valmislahus tuleb manustada kohe. Infusioonilahust ei tohi pärast manustamiskõlblikuks muutmist säilitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

345701

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2022