

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Naklofen, 25 mg/ml süstelahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 25 mg diklofenaknaatriumi, 1 ampull sisaldab 3 ml süstelahust.

INN. *Diclofenacum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ampull süstelahus sisaldab:

- 120 mg bensüülalkoholi,
- naatriumi,
- 3 mg naatriummetabisulfitit,
- 630 mg propüleenglükooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Süstelahus on selge, värvusetu kuni kergelt kollaka värvusega lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Valu. Reumaatilised haigused.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Tugeva valu vaigistamiseks manustada 1 ampull (3 ml) süstelahust intramuskulaarselt tuharalihasesse üks või kaks korda ööpäevas.

Niipea kui võimalik, tuleb ravi jätkata teiste ravimvormidega.

Neerukoolikutega patsientidele võib teise süsti teha 30-minutilise intervalli järel.

##### *Lapsed*

Naklofen süstelahust ei kasutata alla 18-aastastel noorukitel ja lastel.

##### Manustamisviis

Naklofen süstelahust ja teisi ravimeid ei soovitata samas süstlas segada ega manustada.

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

#### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Sarnaselt kõikidele mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele (MSPVA) on diklofenak vastunäidustatud patsientidele, kellel atsetüülsalitsüülhape või teised MSPVA-d kutsuvad esile astma, urtikaaria või ägeda nohu hooge.
- Äge mao või soolte haavand, verejooks või perforatsioon.
- 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).
- Diagnoositud kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA II-IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.
- Tserebrovaskulaarne või muu aktiivne verejooks, suure verejooksuohuga operatsioonid.
- Ebaselged verepildi muutused ja verehübimishäired.
- Anamneesis hemorraagiline diatees.
- Samaaegne antikoagulantide (nt hepariini) kasutamine.
- Raske maksa- või, neerupuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Hüповoleemia, dehüdratsioon.
- Alla 15-aastased noorukid ja lapsed.
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).

#### 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 *Seedetrakti riskid ja Kardiovaskulaarsed riskid*).

Peab vältima samaaegset kasutamist teiste süsteemsete MSPVA-dega, k.a selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega, sest puuduvad mistahes tõendid sünergistliku kasu kohta ja on oht kõrvaltoimete tugevnemiseks.

Eakate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik. Nõrgestatud või väikese kehakaaluga eakatel patsientidel on eriti soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

MSPVA-sid, sealhulgas diklofenaki, võib seostada seedetrakti anastomoosi lekke suurenenud riskiga. Pärast seedetrakti operatsiooni on diklofenaki kasutamisel soovitatav ettevaatus ja hoolikas meditsiiniline jälgimine.

Sarnaselt teiste MSPVA-dega, võivad ka diklofenaki esmakordsel kasutamisel harva tekkida allergilised, sealhulgas anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad progresseeruda Kounis' sündroomiks, tõsine allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada müokardiinfarkti. Sellise reaktsiooni sümptomiks võib olla valu rinnus, mis tekib allergilise reaktsioonina diklofenakile.

Sarnaselt teiste MSPVA-dega, võib ka diklofenak oma farmakodünaamiliste omaduste tõttu varjata infektsioonisümptomeid ja -nähte.

Süstelahuse aine naatriummetabisulfit võib üksikjuhtudel põhjustada rasket ülitundlikkusreaktsiooni või bronhospasmi.

Diklofenak süstelahust ei tohi kasutada enneaegsetel imikutel või vastsündinutel. Süstelahuses sisalduv bensüülalkohol võib põhjustada toksilisi ja anafülaktilisi reaktsioone imikutel ja kuni 3-aastastel lastel.

Lihasnõrkust, lihashalvatust, hüpesteesiat ja süstekoha nekroosi põhjustavate kõrvaltoimete tekkimise vältimiseks süstekohas tuleb rangelt järgida intramuskulaarse süstimise juhiseid.

### ***Toimed seedetraktil***

Kõikide MSPVA-de, k.a diklofenaki puhul on teatatud seedetrakti verejooksust, haavandumisest või perforatsioonist, mis võivad olla fataalsed ja tekkida mistahes ajal ravi vältel koos hoiatavate sümptomitega või ilma, sõltumata tõsiste seedetrakti haigusjuhtude varasemast esinemisest. Eakatel on tüsistused üldiselt raskemad. Kui ravi ajal diklofenakiga tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi katkestada.

Kõikide MSPVA-de, k.a diklofenaki puhul on vajalik hoolikas meditsiiniline järelvalve ja eriti ettevaatlik peab olema diklofenaki määramisel patsientidele, kellel on seedetrakti häirele viitavad sümptomid või viited varasemale mao- või soolehaavandile, verejooksule või perforatsioonile (vt lõik 4.8). Seedetrakti verejooksu risk on suurem MSPVA-de annuse suurendamisel ja haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga. MSPVA-de kõrvaltoimete, eriti surmaga lõppeda võivate seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni esinemissagedus on eakatel kõrgem.

Gastrointestinaalse toksilisuse ohu vähendamiseks eakatel ja haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui see tüsistus verejooksu või perforatsiooniga, tuleb ravi alustada ja jätkata väikseima toimiva annusega.

Eelkirjeldatud patsientidel tuleb kaaluda kombineeritud ravi magu kaitsvate ainetega (nt prootonpumba inhibiitorite või misoprostooliga), samuti neil patsientidel, kes vajavad samaaegset ravi atsetüülsalitsüülhappega (ASA) väikses annuses või teiste ravimitega, mis tõenäoliselt suurendavad ohtu seedetraktil.

Gastrointestinaalse toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mistahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust). Ettevaatus on soovitatav patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu ohtu suurendavaid ravimeid, nt süsteemseid kortikosteroide, antikoagulante, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (vt lõik 4.5).

Haavandilise koliidi või Crohn'i tõvega patsientide ravimisel peab samuti olema ettevaatlik ja rakendama hoolikat meditsiinilist järelvalvet, sest soolepõletik võib ägeneda (vt lõik 4.8).

### ***Toimed maksale***

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidele diklofenaki määramisel on vajalik hoolikas jälgimine, sest nende seisund võib halveneda.

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak põhjustada maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Pikaajalise ravi korral diklofenakiga on soovitatav regulaarselt kontrollida maksatalitlust. Diklofenaki manustamine tuleb lõpetada kauakestva või süveneva maksatalitluse häire korral, kui ilmnevad maksahaiguse kliinilised sümptomid või muud nähud (nt eosinofiilia, nahalööve jne). Diklofenaki kasutamisel võib tekkida hepatiit ilma prodromaalsete sümptomiteta.

Maksaporfüüriaga patsientide ravis diklofenakiga peab olema ettevaatlik, sest ravim võib vallandada haigusshoo.

### ***Toimed neerudele***

MSPVA-de, k.a diklofenakiga seoses on teatatud vedelikupeetuse ja tursete tekkest, mistõttu peab olema eriti ettevaatlik südame- või neerutalitluse häiretega patsientidega, hüpertensiooniga patsientidega, eakatega, samaaegse ravi korral diureetikumide või teiste neerutalitlust oluliselt mõjutada võivate ravimitega, mistahes põhjusel tekkinud dehüdratsiooniga patsientide puhul ja suuremate kirurgiliste operatsioonide eel või järel (vt. lõik 4.3). Kui diklofenakki kasutatakse niisugustel juhtudel, on soovitatav ettevaatusabinõuna kontrollida neerutalitlust. Kui ravi lõpetatakse, taastub tavaliselt ravieelne seisund.

### ***Toime nahale***

MSPVA-de kasutamisel on väga harva teatatud tõsistest, mõnikord surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, k.a eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim oht nahareaktsioonide tekkeks on ravi alguses; enamikul juhtudest tekib reaktsioon esimesel ravikuul. Diklofenaki manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskesta kahjustused või mistahes muu ülitundlikkusnäht.

### ***Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed riskid***

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

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg päevas) ja pika-ajaliselt on seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) kõrge riskiga.

Oluliste kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel tuleb diklofenaki kasutamist hoolikalt kaaluda.

Diklofenaki kardiovaskulaarsed riskid võivad suureneda annuse ja ravi kestuse suurenemisega, seetõttu tuleb kasutada lühimat võimalikku ravikuuri ja väikseimat efektiivset päevast annust. Patsientidel tuleb perioodiliselt hinnata sümptomite leevendumist ja ravivastust.

Patsiendid peavad olema tähelepanelikud tõsise tromboosi nähtude (nt valu rinnus, õhupuudus, nõrkus, segane kõne) suhtes, mis võivad tekkida ootamatult. Patsiente tuleb juhendada selliste nähtude korral viivitamatult arsti poole pöörduma.

### ***Hematoloogilised toimed***

Sarnaselt teiste MSPVA-dega on diklofenaki pikaajalisel kasutamisel soovitatav jälgida vererakkude arvu.

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak ajutiselt pärssida trombotsüütide agregatsiooni. Hüübimishäirega patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

### ***Olemasolev astma***

Patsientidel, kellel on astma, hooajaline allergiline nohu, ninalimaskesta turse (nt ninapolüübid), krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või hingamisteede kroonilised infektsioonid (eriti allergilise nohu sarnaste sümptomitega), esineb MSPVA-de suhtes reaktsioone sagedamini kui teistel patsientidel. Selliste reaktsioonide hulka kuuluvad astma ägenemine (nn analgeetikumide talumatus/ analgeetikumastma), Quincke ödeem või urtikaaria. Seepärast on nende patsientide puhul vajalikud erilised ettevaatusabinõud (valmisolek erakorraliseks abiks). Sama kehtib ka patsientide kohta, kes on allergilised teiste toimeainete suhtes, nt on neil varem tekkinud nahareaktsioone, sügelust või urtikaariat.

### ***Oluline teave abiainetete kohta***

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Bensüülalkoholi suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega, eriti raseduse ja imetamise ajal ning maksa- ja neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

Metabisulfitid võivad harva põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, st on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

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

Alljärgnevalt kirjeldatud koostoimeid on täheldatud diklofenaki gastroresistentsete tablettide ja/või teiste ravimvormidega.

**Liitium:** Samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada liitiumi kontsentratsiooni vereplasmas. Soovitatav on jälgida vereseerumi liitiumisisaldust.

**Digoksiin:** Samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada digoksiini kontsentratsiooni vereplasmas. Soovitav on jälgida vereseerumi digoksiinisisaldust.

**Diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid:** Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak samaaegsel manustamisel pärssida diureetikumide või antihüpertensiivsete ravimite (nt beeta-adrenoblokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid) toimet. Seepärast peab nimetatud ravimite samaaegsel manustamisel olema ettevaatlik ning perioodiliselt kontrollima patsientide vererõhku, eriti eakatel patsientidel. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud ning tuleb kaaluda neerutalitluse jälgimist pärast samaegse ravi alustamist ning perioodiliselt ravi jooksul, eriti diureetikumide ja AKE-inhibiitorite korral nefrotoksilisuse ohu suurenemise tõttu. Samaaegne kaaliumi säästvate ravimite kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist, mida tuleb seetõttu sageli kontrollida (vt lõik 4.4).

**Hüperkaleemiat põhjustavad ravimid:** Kasutamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, tsüklosporiini, takroliimuse või trimetoprimiga võib suurendada seerumi kaaliumi sisaldust, seetõttu tuleb seda regulaarselt kontrollida.

**Teised MSPVA-d ja glükokortikosteroidid:** Samaaegne ravi diklofenaki või teiste süsteemsete MSPVA-de ja kortikosteroididega võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedust (vt lõik 4.4).

**Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid:** Soovitav on ettevaatus, sest samaaegne manustamine võib suurendada verejooksu ohtu (vt lõik 4.4). Kuigi kliiniliste uuringute põhjal ei mõjuta diklofenak antikoagulantide toimet, on diklofenaki ja antikoagulantidega samaaegselt ravitud patsientidel teatatud verejooksu suurenenud tekkeriskist. Seetõttu on neid patsiente soovitav hoolikalt jälgida.

**Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d):** Süsteemsete MSPVA-de, sh diklofenaki ja SSRI-de samaaegne manustamine võib suurendada seedetrakti verejooksu tekkeriski (vt lõik 4.4).

**Diabeediravimid:** Kliiniliste uuringute põhjal võib diklofenakki manustada samaaegselt suukaudsete diabeediravimitega ja see ei mõjuta kummagi ravimi kliinilist toimet. Siiski on üksikjuhtudel kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemilist toimet, mistõttu tuli kohandada diabeediravimite annuseid ravi ajal diklofenakiga. Samaagse ravi korral on ettevaatusabinõuna soovitav kontrollida vere glükoosisisaldust.

**Probenetsiid:** Probenetsiidi sisaldavad ravimid võivad aeglustada diklofenaki eritumist.

**Metotreksaat:** Diklofenak võib pärssida metotreksaadi tubulaarset kliirensit neerudes, mistõttu metotreksaadi kontsentratsioon veres võib tõusta. Ettevaatus on vajalik, kui MSPVA-d, sh diklofenakki on manustatud vähem kui 24 tundi enne või pärast metotreksaadi manustamist, sest metotreksaadi kontsentratsioon veres võib tõusta ja toksilisus suurened.

**Tsüklosporiin:** Sarnaselt teiste MSPVA-dega mõjutab diklofenak renaalseid prostaglandiine ja võib seetõttu suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust. Diklofenaki annus patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi tsüklosporiiniga, peab olema väiksem.

**Antibakteriaalsed kinoloonid:** Üksikjuhtudena on kirjeldatud krambihoogude teket, mis võisid olla tingitud kinoloonide ja MSPVA-de samaaegsest kasutamisest.

**Fenütoiin:** Samaaegsel ravil fenütoiini ja diklofenakiga on soovitav kontrollida vereplasma fenütoiinisisaldust, sest fenütoiini süsteemne saadavus tõenäoliselt suureneb.

**Kolestipool ja kolestüramiin:** Need ravimid võivad aeglustada või vähendada diklofenaki

imendumist. Seetõttu soovitatakse diklofenakki manustada vähemalt üks tund enne või 4...6 tundi pärast kolestipooli ja kolestüramiini manustamist.

**Tugevatoimelised CYP2C9 inhibiitorid:** Soovitav on ettevaatus, kui diklofenakki määratakse samaaegselt tugevatoimeliste CYP2C9 inhibiitoritega (nt sulfiinpüraasoon ja vorikonasool), mis võivad põhjustada diklofenaki maksimaalse kontsentratsiooni ja süsteemse saadavuse olulist suurenemist metabolismi pärssimise tõttu.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib negatiivselt mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamine raseduse varases perioodis suurendab raseduse katkemise, südame väärarendite ja gastroskiisi tekkeohtu. Südame-veresoonkonna väärarendite absoluutne risk suurenes ligikaudu tasemelt alla 1% tasemele 1,5%.

Arvatavasti on nimetatud risk sõltuvuses annusest ja ravi kestusest. Loomadel on prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite manustamise tulemuseks implantatsioonieelse ja -järgse lootekao ning embrüo-loote suremuse tõus.

Lisaks on prostaglandiini sünteesi inhibiitorite manustamisel loomadele tiinuse organogeneesi perioodis täheldatud erinevate väärarendite sh kardiovaskulaarsete tekkesageduse tõusu. Raseduse esimeses ja teises trimestris ei ole Naklofen süstelahuse manustamine lubatud, välja arvatud juhtudel, kui selline vajadus on selgelt põhjendatud. Naklofen süstelahuse manustamisel raseduda soovivale naisele või raseduse esimesel ja teisel trimestril peab ravimi annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Raseduse kolmandas trimestris võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootele:

- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalhüpertensioon);
- neerufunktsiooni häiret, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos oligohüdrarnioniga;

emale ja vastsündinule raseduse lõpus:

- veritsusaja võimalikku pikenemist, agregatsioonivastast toimet, mis võib avalduda juba väga väikeste annuste korral;
- emakakontraktsioonide vähenemist, mille tulemuseks on sünnitustegevuse hilinemine või ajaline pikenemine.

Seetõttu on Naklofen süstelahus raseduse kolmandas trimestris vastunäidustatud.

##### Imetamine

Sarnaselt teiste MSPVA-dega eritub diklofenak vähesel määral rinnapiima. Kõrvaltoimete tekke vältimiseks vastsündinul ei tohi imetamisperioodil diklofenakki manustada.

##### Fertiilsus

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak kahjustada naise viljakust ning seda ei soovitata naistele, kes soovivad raseduda. Naistel, kellel on probleeme rasedumisega või kellele tehakse viljatusuuringuid, tuleb kaaluda ravi katkestamist diklofenakiga.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kellel tekivad nägemishäired, pearinglus, vertiigo, unisus või muud kesknärvisüsteemi häired, ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud kokkuleppelise sagedusjaotuse alusel rühmadena, sageduse vähenemise järjekorras: väga sage (>1/10), sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (>1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Lühi- ja pikaajalisel kasutamisel on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest.

	Sage	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütoopenia, leukopeenia, aneemia (sh hemolüütiline ja aplastiline aneemia), agranulotsütoos.	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid (sh angioödeem, hüpotensioon ja šokk).	Angioneurootiline ödeem (sh näotursee), sügelus, urtikaaria.	
Psühhiaatrilised häired			Desorientatsioon, depressioon, unetus, hirmuunenäod, ärritavus, psühhootilised häired.	
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pööritustunne.	Unisus, väsimus.	Paresteesia, mäluhäired, krambid, ärevus, treemor, aseptiline meningiit, maitsetundlikkuse häired, tserebrovaskulaarne tüsistus.	Segasus, hallutsinatsioonid, ebamugavustunne.
Silma kahjustused			Nägemishäired, ähmane nägemine, kahelinägemine.	
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo.		Tinnitus, kuulmiskahjustus.	
Südame häired		Vedelikupeetus ja tursed	Palpitatsioonid, valu rindkeres, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt.	Kounise sündroom
Vaskulaarsed häired			Hüpertensioon, hüpotensioon, vaskuliit.	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Astma (sh düspnoe).	Pneumoniit.	

Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu, kõhupuhitus, anoreksia.	Gastriit, seedetrakti verejooks, veriokse, veriroe, verine kõhulahtisus, seedetrakti haavand veritsuse, perforatsiooniga või ilma.	Koliit (sh hemorraagiline koliit ning haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine), kõhukinnisus, stomatiit (sh haavandiline stomatiit), glossiit, söögitoru kahjustus, membraanitaolised soolestriktuurid, pankreatiit.	Isheemiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse tõus.	Kollatõbi, asümptomaatiline hepatiit, äge hepatiit, krooniline aktiivne hepatiit kolestaas	Fulminantne hepatiit, maksanekroos, maksapuudulikkus.	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve.	Urtikaaria.	Bulloosne lööve, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (Lyll'i sündroom), eksfoliatiivne dermatiit, juuste väljalangemine, valgustundlikkus reaktsioon, purpur, allergiline purpur, sügelus.	
Neerude ja kuseteede häired			Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteinuuria, nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, neerude papillinekroos.	
Infektsioonid ja infestatsioonid			Süstekoha abstsess.	Süstekoha nekroos.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg päevas) ja pika-ajaliselt on seotud vähese kõrgeenenud riskiga arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) (vt lõik 4.3 ja 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast 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

### Sümptomid

Diklofenaki üleannustamisel tüüpiline kliiniline pilt puudub. Üleannustamisel võivad tekkida järgmised sümptomid: oksendamine, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, pööritusunne, tinnitus või krambid. Raske mürgistuse korral võivad tekkida äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus.

### Ravi

MSPVA-dest, sh diklofenakist tingitud ägeda mürgistuse ravi on üldiselt toetav ja sümptomaatiline. Tüsistuste nagu hüpotensiooni, neerupuudulikkuse, krampide, seedetrakti häirete ja hingamise pärssimise ravi on toetav ja sümptomaatiline.

Forsseeritud diureesist, dialüüsist või hemosorptsioonist on eeldatavasti vähe abi MSPVA-de, sh diklofenaki elimineerimiseks nende suure valkudega seonduvuse ja ulatusliku metabolismi tõttu.

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Diklofenak on mittesteroidne põletikuvastane ravim, millel on valuvaigistav, põletikuvastane ja palavikku alandav toime. Ta inhibeerib ensüüm tsüklooksügenaasi aktiivsust ja sellest tulenevalt prostaglandiinide sünteesi. On leitud, et diklofenaki-ravi ajal alaneb prostaglandiinide kontsentratsioon uriinis, mao limaskestas ning sünoviaalõõne vedelikus.

Diklofenakki kasutatakse reumaatiliste haiguste ja valu erinevate vormide ravis.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Jaotumine

Diklofenak saavutab lihasesse manustamisel maksimaalse kontsentratsiooni vereseerumis poole tunni jooksul. 99% diklofenakist seondub vereplasma valkudega, peamiselt albumiiniga.

Diklofenak tungib kergesti sünoviaalvedelikku, kus ta saavutab taseme, mis moodustab 60...70% ravimi kontsentratsioonist vereseerumis. 3...6 tundi pärast manustamist on ravimi ja tema metaboliitide kontsentratsioonid sünoviaalvedelikus suuremad kui vereseerumis. Diklofenak eritub sünoviaalvedelikust aeglasemalt kui vereseerumist.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Diklofenaki bioloogiline eliminatsiooni poolväärtusaeg on 1...2 tundi. Kerge neeru- või maksapuudulikkuse korral jääb see muutumatuks.

Praktiliselt kogu manustatud diklofenaki kogus metaboliseerub maksas, peamiselt hüdroksüleerimis- ja metoksüleerimisreaktsioonide tulemusel. Ligikaudu 70% diklofenakist eritub farmakoloogiliselt inaktiivsete metaboliitidena uriiniga. Vaid 1% ravimist eritub metaboliseerumata kujul. Ülejäänud metaboliidid erituvad sapi ja väljaheitega.

Eakatel patsientidel ei esine diklofenaki imendumises, jaotumises, metabolismis ja eritumises märkimisväärsed muutusi.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse uuringute andmetel on diklofenaknaatrium suukaudsel, intraperitoneaalsel, intravenoosel või subkutaansel manustamisel katseloomadele suhteliselt toksiline. DL<sub>50</sub> väärtused olid enamikul katseloomaliikidel alla 500 mg/kg: hiirtel 116...530 mg/kg, rottidel 52...240 mg/kg, küülikutel >100...157 mg/kg ning koertel 42...59 mg/kg. Ahvidel oli DL<sub>50</sub> väärtus 3200 mg/kg. Rotid ja koerad näivad olevat teiste katseloomaliikidega võrreldes diklofenaki toksilisuse suhtes suurema

tundlikkusega.

Diklofenaknaatriumi pikaajalisel suukaudsel manustamisel annustes kuni 16 mg/kg ööpäevas ilmnesid rottidel toksilised kahjustused seedetraktis ja maksas. Vastupidiselt nendele andmetele täheldati reesusahvidel seedetrakti kahjustusi ainult kõige suuremate manustatud annuste korral, st loomadel, kes said 6 kuu jooksul ravimit annuses 75 mg/kg ööpäevas. Toksilise toime erinevused erinevatel loomaliikidel näivad olevat tingitud ravimi erinevatest metaboolsetest radadest eri katseloomaliikidel. Siinkohal peaks ära märkima, et diklofenaki metabolismirajad inimestel ja reesusahvidel on sarnased. Reproduktiivsusuuringutes ei ilmnenud ravimil teratogeenset toimet hiirtele, rottidele ega ka küülikutele, kuid annustes kuni 20 mg/kg ööpäevas võib ravim avaldada toksilisi toimeid nii emasloomadele kui loodetele. Diklofenaki prostaglandiinide sünteesi pärssiv toime võib põhjustada gestatsiooniaja pikenemist.

Diklofenakil ei ole täheldatud mutageenseid ega kartsinogeenseid toimeid.

*In vitro* ja *in vivo* uuringutes näidati, et ravim võib indutseerida valgustundlikkust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Bensüülalkohol

Propüleenglükool (E1520)

Naatriummetabisulfit (E223)

Naatriumhüdroksiid (E2524)

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega samas süstlas.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ampull: 5 ampulli 3 ml süstelahusega pappkarbis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d. d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

073094

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3.02.2010

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2019