

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diclomelan 50 mg gastroresistentsed tabletid

Diclomelan retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Diclomelan 50 mg gastroresistentne tablett sisaldab 50 mg diklofenaknaatriumi.

Üks Diclomelan retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 100 mg diklofenaknaatriumi.

INN. *Diclofenacum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Diclomelan 50 mg gastroresistentsed tabletid

Üks tablett sisaldab 40 mg laktoosmonohüdraati, 0,016 mg päikeseloojangukollast (E110).

Diclomelan retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks tablett sisaldab 106 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett: 50 mg kollased poolitusjooneta ümmargused ja kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett: 100 mg punakaspruunid ümmargused ja kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu. Reumaatilised haigused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kõrvaltoimete teket saab vähendada kasutades diklofenaki väikseimat efektiivset annust lühima aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrolliks (vt lõik 4.4).

Annust tuleb individuaalselt kohandada vastavalt haiguse raskuse kliinilistele nähtudele. Ööpäevane ravimiannus jagatakse tavaliselt 2...3 manustamiskorraks (v.a. toimeainet prolongeeritult vabastav tablett).

Annustamine

Täiskasvanud

Tavaline annus on 100...150 mg ööpäevas, kergematel juhtudel ja pikemaajalise ravi korral piisab enamasti 50...100 mg ööpäevas.

Ööpäevane koguannus ei tohi ületada 150 mg.

Düsmenoröa raviks ei ole toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid soovitatavad.

Neerukahjustusega patsiendid

Spetsiifilist annustamist ei ole uuritud. Raske neerukahjustuse korral on diklofenak vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Spetsiifilist annustamist ei ole uuritud. Raske maksakahjustuse korral on diklofenak vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Eakad

Manustamisel eakatele tuleb olla ettevaatlik võimalike kaasuvate haiguste ja madala kehakaalu tõttu. Alakaalulistele ja eakatele patsientidele on soovitatav manustada väikseim efektiivne annus (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid

Diclomelan'i ohutus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole kindlaks tehtud. Vt ka lõik 4.3.

Manustamisviis

Tablette tuleb võtta suu kaudu enne sööki koos vedelikuga.

Toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei tohi poolitada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Sarnaselt teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) on diklofenak vastunäidustatud atsetüülsalitsüülhappesest või teistest mittesteroidsetest põletikuvastastest ainetest esile kutsutud või sagenenud astmahoogude või urtikaaria või ägeda riniidi korral.
- Äge mao- või kaksteistsõrmiksoolehaavand või seedetrakti verejooks või perforatsioon.
- Korduv seedetrakti haavand/verejooks (anamneesis kaks või enam tõendatud haavandumise või verejooksu juhtu).
- Anamneesis varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.
- Hematoloogilised haigused (nt hemopoeesi häired, luuüdi kahjustused, porfüüria, hemorraagiline diatees).
- Südame väljakujunenud paispuudulikkus (NYHA II...IV).
- Südame isheemiatõbi.
- Perifeersete arterite oklusiiivne haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.
- Ajuverejooks.
- Äge raske verejooks.
- Raske maksa- või neerupuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).
- Lapsed ja noorukid vanuses kuni 18 aastat.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimete teket saab vähendada, kasutades diklofenaki väikseimat efektiivset annust lühima aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrollimiseks (vt lõik 4.2 ja järgnevaid hoiatusi seedetrakti ja kardiovaskulaarsete riskide kohta).

Diklofenaki kasutamisel raseduse esimesel ja teisel trimestril tuleb olla eriti ettevaatlik, ravimi kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.6).

Diklofenaki samaaegset kasutamist koos teiste MSPVA-dega, k.a selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid, peab vältima täiendavate kõrvaltoimete riski tõttu ning puuduvad mis tahes tõendid sünergistliku toime kohta.

Toimed seedetraktile

Potentsiaalselt letaalselt seedetrakti verejooksu, haavandumist või perforatsiooni on teatatud kõikide MSPVA-de kasutamisega ravi mis tahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma. Need kõrvaltoimed on tavaliselt raskemad eakatel patsientidel.

Ravi tuleb kohe katkestada, kui ravi ajal diklofenakiga ajal tekib seedetrakti verejooks või haavand. Sarnaselt kõigile MSPVA-dele (k.a diklofenak) on vajalik hoolikas meditsiiniline jälgimine ja eriline ettevaatlikkus, kui diklofenakki manustatakse seedetrakti häiretele viitavate sümptomitega patsientidele või kelle anamneesis on viiteid mao- või soolehaavanditele, veritsusele või perforatsioonile (vt lõik 4.8).

Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on kõrgem MSPVA-de annuse suurendamisel, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on komplitseerunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning eakatel. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada väikseima efektiivse annusega. Eelkirjeldatud patsientidel, samuti neil, kes kasutavad väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi seedetrakti kahjustuste riski suurendavaid ravimeid, tuleb kaaluda kombinatsioonravi kaitsvate ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid; vt allpool ja lõik 4.5).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mistahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust), iseäranis ravi algul.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nagu suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada seedetrakti haiguse anamneesiga (haavandiline koliit, Crohni tõbi) patsientidel, sest 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.

Eakad (> 65-aastased)

Eakatel on MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete (eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võivad lõppeda surmaga) esinemissagedus kõrgem.

Eakate puhul on vajalik eriline meditsiiniline tähelepanu. Nõrgestatud eakatel ja alakaalulistel patsientidel on soovitatav kasutada väikseimat efektiivset annust (vt lõik 4.2).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

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

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg ööpäevas) ja pikemaajaliselt, võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) riski vähese suurenemisega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Oluliste kardiovaskulaarsete riskifaktoritega patsientidel (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) tuleb diklofenaki kasutamist hoolikalt kaaluda. Diklofenaki manustamise kardiovaskulaarsed riskid võivad suurendada annuse suurenemisega ja ravi kestuse pikenedamisega, seetõttu tuleks kasutada lühimat võimalikku ravikuuri ja väikseimat efektiivset ööpäevast annust. Patsientidel tuleb perioodiliselt hinnata sümptomite leevendumist ja ravivastust.

Nahareaktsioonid

MSPVA-de kasutamisel on väga harva teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, millest mõned võivad lõppeda surmaga, k.a eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk selliste nahareaktsioonide tekkeks näib olevat ravi algusjärgus: enamikul juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Diklofenaki manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskestast kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom.

Toimed maksale

Maksatalitluse kahjustusega patsientidel on vajalik hoolikas meditsiiniline järelevalve, sest nende seisund võib halveneda.

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenaki manustamine põhjustada ühe või mitme maksatalitluse laboratoorse näitaja suurenemist. Pikemaajalisel ravil diklofenakiga on ettevaatusabinõuna soovitatav maksatalitluse laboratoorseid näitajaid regulaarselt kontrollida. Ravi diklofenakiga tuleb lõpetada, kui maksatalitluse laboratoorsete näitajate kõrvalekalded püsivad või süvenevad, kui arenevad maksahaigusele viitavad kliinilised nähud või sümptomid või tekivad muud ilmingud (nt eosinofiilia, lööve). Hepatiit võib tekkida ilma eelnevate sümptomiteta.

Hepaatilise porfüüriaga patsientide puhul tuleb diklofenaki kasutada ettevaatlikult, sest see ravim võib vallandada podagrahoos.

Toimed vereringele ja neerudele, elektrolüütide ja vedeliku tasakaal

MSPVA-dega ravitavatel patsientidel on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest, seetõttu on eriline ettevaatlikkus vajalik eakatel, südame- või neerutalitluse kahjustusega, varasema hüpertensiooniga, diureetikumide või teiste neerutalitlust oluliselt mõjutavate ravimitega samaaegset ravi saavatel patsientidel (vt ka „Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed“).

Patsientidel, kellel mis tahes põhjusel on ekstratsellulaarse maht märkimisväärselt vähenenud (nt enne või pärast suuri kirurgilisi protseduure), on vajalik eriline ettevaatlikkus veritsuse või elektrolüütide/mahu tasakaaluhäirete tüsistuste riski tõttu.

Diklofenaki kasutamisel sellistel juhtudel on ettevaatusabinõuna soovitatav neerutalitluse jälgimine. Ebasoovitavate neerutoimete risk suureneb, kui diklofenakiga koos manustatakse angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid (vt lõik 4.5).

Hematoloogilised toimed

Pikemaajalise ravi korral diklofenakiga, nagu ka teiste MSPVA-ga, soovitatakse jälgida verepilti. Eriline ettevaatlikkus (jälgimine) on vajalik hüübimishäiretega ja trombotsütopeeniaga patsientidel (vt ka lõik 4.3). Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak suurte annuste manustamisel inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni.

Eelnev astma, ülitundlikkus, immuunsüsteem

Eelneva astma, sesoonse allergilise nohu, nina limaskestasturise (nt ninapolüübid), kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse või hingamisteede krooniliste infektsioonidega (eriti allergilisele nohule sarnanevate sümptomitega) patsientidel tekib sagedamini MSPVA-de manustamisel reaktsioone nagu astma ägenemine (nn analgeetikumide talumatus/analgeetikum-astma), Quincke'i ödeem või urtikaaria. Seepärast on nende patsientide puhul vajalikud erilised ettevaatusabinõud (valmisolek hädaolukorrale). Sama kehtib ka patsientidele, kes on allergilised teistele toimeainetele, nt on neil varem tekkinud nahareaktsioonid, sügelus või urtikaaria.

Sarnaselt teistele MSPVA-dele võivad allergilised reaktsioonid, k.a anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, tekkida ka patsientidel, kes ei ole selle ravimiga varem kokku puutunud.

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad progresseeruda ka Kounise sündroomiks, mis on raske allergiline reaktsioon ja võib viia müokardiinfarkti tekkeni. Selle reaktsiooni sümptom võib muu hulgas olla rindkerevalu, mis tekib seoses allergilise reaktsiooniga diklofenakile. Patsiente peab teavitama, et nad lõpetaks võimaliku põhjustava ravimi kasutamise ja otsiksid kohe meditsiinilist abi, kui tekivad ülitundlikkusreaktsioonid nagu näo turse, hingamisteede turse (nt kurgu turse), hingamisraskused, astma, südame löögisageduse kiirenemine, nahareaktsioonid (erüteem, eksanteem, urtikaaria, sügelus) ja/või hüpotensioon.

Eriline ettevaatlikkus on vajalik patsientide korral, kellel on süsteemne erütematoosluupus ja segatüüpi sidekoehaigus. Nende haigustega patsientidel on teatatud aseptilise meningiidi sümptomitest koos jäiga kaela, peavalu, iiveldamise, oksendamise, palaviku ja teadvuse halvenemisega MSPVA-ga ravi ajal (vt lõik 4.8).

Üldised

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenaki kasutamine peita infektsiooni (nt valu) tunnuseid ja sümptomeid. Patsiente peab nõustama, et nad pöörduksid kohe arsti poole, kui valu ja teised põletikunähud püsivad või süvenevad, nt üldseisundi halvenemine või palavik ravi ajal.

Valuvaigistitest põhjustatud peavalu

Valuvaigistite kasutamisel pikema perioodi vältel ja suurtes annustes või ettenähtuga mittevastavuses võib tekkida peavalu, mida ei tohi ravida ravimi annuse suurendamisega. Vajadusel tuleb patsiente selle võimalikkusest teavitada.

Nefropaatia

Valuvaigistite krooniline kasutamine, eriti kui kasutatakse mitmeid erinevate toimeainetega valuvaigistiteid koos, võib tekitada püsiva neerukahjustuse, millega kaasneb neerupuudulikkuse risk. Vajadusel tuleb patsiente selle võimalikkusest teavitada.

Laboratoorsed uuringud

Sõltuvalt ravi kestusest diklofenakiga võivad olla näidustatud järgmised uuringud: seerumi ionogramm, happe-aluse tasakaal, vedelikutasakaal, maksatalitlusega seotud ensüümide aktiivsus vereseerumis, neerutalitluse laboratoorsed näitajad, verepilt, koagulatsioon ja peitvere test. Kui samaaegselt manustatakse suukaudseid diabeediravimeid, tuleb jälgida vere glükoosisaldust. Kui samaaegselt manustatakse kaaliumi säästvaid diureetikume, tuleb jälgida kaaliumisisaldust seerumis. Kui kaasvalt manustatakse antikoagulante, tuleb jälgida koagulatsiooninäitajaid.

Teavet naiste viljakuse kohta vt lõik 4.6.

Diclomelan 50 mg gastroresistentsed tabletid sisaldavad laktoosi ja päikeseloojangukollast

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

Värvaine päikeseloojangukollane võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Diclomelan retard 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid sisaldavad sahharoosi

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diklofenakiga koosmanustatav aine:	Võib tekkida järgnev reaktsioon:
<i>Atsetüülsalitsüülhape</i>	Vastastikune vähendav mõju kontsentratsioonidele vereplasmas ja täiendav seedetrakti kahjustuse risk (kombinatsioon ei ole soovitatav).
<i>Alkohol</i>	Seedetrakti veritsuse risk võib suurened (kombinatsiooni tuleb vältida).
<i>Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid</i>	Soovitatav on ettevaatus, sest koosmanustamine võib suurendada veritsuse riski. Kuigi kliinilised uuringud ei näita, et diklofenak mõjutab antikoagulantide toimet, on samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante kasutanud patsientidel teatatud veritsusriski suurenemisest. Seetõttu on vajalik nende patsientide tähelepanelik jälgimine.
<i>Suukaudsed diabeedi raviks kasutatavad ained</i>	Võimalik on vere glükoosisalduse kõikumine (soovitatav on vere glükoosisalduse jälgimine).
<i>Südameglükosiidid (nt digoksiin)</i>	Digoksiini sisaldus veres võib suurened (soovitatav on digoksiinisisalduse jälgimine ja vajadusel annuse kohandamine).
<i>Tsüklosporiin</i>	Tsüklosporiini nefrotoksilisuse suurenenud risk (vältige kombinatsiooni diklofenakiga või vähendage selle annust; soovitatav on maksa- ja neerutalitluse jälgimine).

Diklofenakiga koosmanustatav aine:	Võib tekkida järgnev reaktsioon:
<i>Kolestüramiin, kolestipool</i>	Diklofenaki imendumine võib hilineda või väheneda. Diklofenak tuleb manustada 1 tund enne või 4...6 tundi pärast kolestüramiini/kolestipooli manustamist.
<i>Kortikosteroidid</i>	Seedetrakti haavandi või veritsuse suurenenud risk (vt lõik 4.4).
<i>Tugevad CYP2C9 inhibiitorid (nt sulfiinpüraasoon ja vorikonasool)</i>	Diklofenaki metabolismi pärssimise tõttu võib diklofenaki kontsentratsioon vereplasmas märkimisväärselt suurened (soovitav on diklofenaki annuse vähendamine ja jälgimine).
<i>Diureetikumid või hüpertensioonivastased ained (nt beetablokaatorid, AKE inhibiitorid)</i>	Sarnaselt teistele MSPVA-dele võib antihüpertensiivse toime väheneda (soovitav on sagedasem vererõhu kontrollimine, eriti eakatel). Tsüklooksügenaasi inhibeerimise tõttu on nefrotoksilisuse risk suurenenud (võib tekkida äge neerupuudulikkus, eriti veetustunud isikutel - jälgida neerutalitlust, äärmiselt vajalik on piisav hüdratsioon). Vt lõik 4.4. Vt ka „Kaaliumi säästvad diureetikumid“
<i>Kaaliumi säästvad diureetikumid</i>	Antihüpertensiivne toime võib väheneda ja hüperkaleemia risk suurened (soovitav on vererõhu ja kaaliumisisalduse jälgimine).
<i>Liitium</i>	Liitiumi sisaldus veres võib suurened (soovitav on liitiumisisalduse jälgimine ja vajadusel annuse kohandamine).
<i>Metotreksaat</i>	Diklofenak võib pärssida metotreksaadi tubulaarset neerukliirensit. Soovitav on ettevaatus, kui MSPVA manustatakse vähem kui 24 tundi enne või pärast ravi metotreksaadiga. sest metotreksaadi kontsentratsioon veres ja toksilisus võib suurened.
<i>Teised MSPVA-d</i>	Kõrvaltoimete suurenenud risk, eriti seedetrakti haavandumise või veritsuse risk, vt lõik 4.4 (kombinatsioon ei ole soovitatav).
<i>Fenütoiin</i>	Fenütoiini kontsentratsioon vereplasmas võib suurened (soovitav on fenütoiinisisalduse jälgimine ja vajadusel annuse kohandamine).
<i>Kinoloonid</i>	Teatatud on krampihoogudest (kombinatsioon ei ole soovitatav).
<i>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)</i>	Seedetrakti verejooksu suurenenud risk (vt lõik 4.4).
<i>Takroliimus</i>	Hüperkaleemia ja nefrotoksilisuse risk võib suurened (soovitav on hoolikas jälgimine).
<i>Trimetoprim</i>	Hüperkaleemia suurenenud risk (soovitav on kaaliumisisalduse jälgimine).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiini sünteesi pärssimine võib ebasoodsalt mõjutada rasedust ja/või embrüofetaalset arengut. Andmed epidemioloogilistest uuringutest näitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamisel raseduse algusjärgus on raseduse katkemise ja/või südame väärarengu ja gastroskiisi risk suurem.

Arvatakse, et risk suureneb koos annuse suurenemisega ja ravi kestuse pikenemisega. Kardiovaskulaarse vääringu absoluutne risk suurenes tasemelt vähem kui 1% tasemeni ligikaudu 1,5%.

Loomkatsetes näidati, et prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamine suurendab implanteerumise eelset ja järgset tiinuse katkemist ja embrüofetaalset surma. Lisaks teatati loomadelt, kes said prostaglandiini sünteesi inhibiitorit, mitmesuguste vääringute, k.a kardiovaskulaarsete, esinemissageduse suurenemist organogeneesi perioodil.

Raseduse esimesel ja teisel trimestril tuleb diklofenaki kasutada ainult selge näidustuse korral. Diklofenakiga ravitaval rasedustumist plaanival naisel või raseduse esimese või teise trimestri ajal peab diklofenaki annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Raseduse kolmanda trimestri ajal võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada:

- lootel
 - kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon),
 - neerutalitluse kahjustust, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks oligohüdramniosiga;
- emal ja vastsündinul raseduse lõpus
 - veritsusaja võimalikku pikenemist, agregatsioonivastast toimet, mis võib esineda ka väga väikeste annuste korral;
 - emaka kokkutõmmete inhibeerimist, mille tulemuseks on sünnitegevuse hilinemine või pikenemine.

Seetõttu on diklofenak raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Sarnaselt teiste MSPVA-dega imendub diklofenak väikestes kogustes rinnapiima. Kõrvaltoimete vältimiseks vastsündinul on diklofenaki manustamine imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilsus

Prostaglandiinid mõjutavad ovulatsiooni, platsenta implantatsiooni ja vaskularisatsiooni. Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenaki kasutamine mõjutada fertiilsust ja ei ole soovitatav naistele, kes planeerivad rasedust. Naised, kellel on raskusi rasedumisega või kellele tehakse viljakusuuringuid, peaksid kaaluma diklofenaki kasutamise lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Diklofenakil on vähene mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Nägemishäirete, pööratustunde, unisuse või teiste kesknärvisüsteemi häiretega patsiendid ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini on diklofenaki kasutamisel täheldatud seedetrakti kõrvaltoimeid. Tekkida võivad peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti veritsus, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eriti eakatel patsientidel. Kirjeldatud on ka iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhupuhitust, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, veriroed, veriokset, haavandilist stomatiiti ja Crohni tõve ning haavandilise koliidi ägenemist (vt lõik 4.4). Harvem võib tekkida gastrit.

Samuti on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest seoses raviga MSPVA-dega.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad järjepidevalt arteriaalsete trombootiliste tüsistuste suurenenud riskile (nt müokardiinfarkt või insult) diklofenaki manustamisel, eriti suurte annuste (150 mg ööpäevas) ja pikemaajalise ravi korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Patsientidele tuleb soovitada vajadusel lõpetada diklofenaki manustamine ja pöörduda kohe arstile, kui tekib mõni järgmistest potentsiaalselt tõsistest kõrvaltoimetest:

- mao kaebused, kõrvetised, kõhuvalu;
- vere oksendamine, tume väljaheide, veri uriinis;
- nahareaktsioonid, nt lööve või sügelus;
- hingamisraskused, õhupuudus, näo või pea teiste osade turse;
- naha või silmavalgete kollasus;
- väljendunud väsimus koos söögiisu kaotusega;
- püsiv kurguvalu, suu kahjustused, kurnatus või palavik;
- ninaverejooks, naha veritsus;
- näo, labajalgade või jalgade turse;
- uriinihulga vähenemine koos väljendunud väsimusega;
- tugev peavalu või kaela jäikus;
- valu rinnus;
- teadvuse hägustumine.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed klassifitseeritakse vastavalt esinemissagedusele järgmistesse kategooriatesse:

- 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.

Järgnev kõrvaltoimete loetelu hõlmab diklofenaki kõigi ravimvormide ja nii lühi- kui ka pikemaajalisel manustamisel teatatud kõrvaltoimeid.

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Väga harv	Infektsiooniga seotud põletiku ägenemine. See võib olla seotud MSPVA-de toimemehhanismiga. Aseptilise meningiidi sümptomid – kuklakangestus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või teadvuse hägustumine. Selliste kõrvaltoimete tekkerisk on suurem autoimmuunhaigustega (süsteemne erütematoosluupus, segatüüpi sidekoehaigused) patsientidel.
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga harv	Trombotsütopeenia Leukopeenia Aneemia (k.a. hemolüütiline ja aplastiline aneemia) Agranulotsütoos
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid (k.a hüpotensioon, šokk)
	Väga harv	Angioödeem (k.a näo turse)
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Väga harv	Desorientatsioon Depressioon Unetus, õudusunenäod Ärritus Psühhootilised reaktsioonid
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu Peapööritus
	Harv	Unisus

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Väga harv	Paresteesia Maitsetundlikkuse häired Mäluhäired Krambihood Treemor Ärevus Aseptiline meningiit Tserebrovaskulaarsed haigusjuhud
<i>Silma kahjustused</i>	Väga harv	Nägemishäired (ähmane või kahekordne nägemine)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Sage	Vertiigo
	Väga harv	Tinnitus, kuulmiskahjustus
<i>Südame häired</i>	Väga harv	Palpitatsioonid Valu rinnus Südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
	Teadmata	Kounise sündroom
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Väga harv	Hüpertensioon Vaskuliit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Harv	Astma (k.a düspnoe)
	Väga harv	Pneumoniit
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Iiveldus, oksendamise, diarröa Düspepsia Kõhuvalu Kõhupuhitus Anoreksia
	Harv	Gastriit, hematemees, seedetrakti veritsus, hemorraagiline diarröa, meleena, seedetrakti haavandid (koos veritsuse või perforatsiooniga või ilma)
	Väga harv	Koliit (k.a hemorraagiline koliit ja haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine) Kõhukinnisus Stomatiit (k.a haavandiline stomatiit), glossiit Söögitoru kahjustused Diafragmalaadsed soolestriktuurid Pankreatiit
	Teadmata	Isheemiline koliit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Maksatalitluse häired (transaminaaside tõus seerumis)
	Harv	Hepatiit, ikterus, maksakahjustus
	Väga harv	Fulminantne hepatiit, maksanekroos, maksapuudulikkus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Lööve
	Harv	Urtikaaria
	Väga harv	Bulloosne lööve Ekseem, erüteem Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyell'i sündroom), eksfoliatiivne dermatiit Alopeetsia Fotosensibilisatsiooni reaktsioon Purpur, allergiline purpur, sügelus

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga harv	Äge neerupuudulikkus Hematuuria Proteinuuria Nefrootiline sündroom Interstitsiaalne nefriit Papillaarne nekroos
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Harv	Ödeem

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 ei ole tüüpilist kliinilist pilti.

Üleannustamine võib põhjustada sümptomeid nagu oksendamine, seedetrakti veritsus, kõhulahtisus, peapööritus, kõrvakohin ja krambihood. Olulise mürgistuse korral on võimalik äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus, samuti respiratoorne depressioon ja tsüanoos.

Ravi

Spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamise ravi hõlmab sümptomaatilist ravi ja elutähtsate funktsioonide kontrollimist. Komplikatsioonide, nagu hüpotensioon, neerupuudulikkus, krambihood, seedetrakti ärritus ja respiratoorne depressioon, korral tuleb kasutada toetavat ja sümptomaatilist ravi. Spetsiifilised meetmed, nt diureesi forsseerimine, dialüüs või hemoperfusioon ei ole ilmselt MSPVA-de eemaldamiseks kasutatavad nende valkudega suure seondumise ja ulatusliku metabolismi tõttu. Pärast potentsiaalselt toksilise liigse annuse manustamist võib kaaluda nii aktiivsöe manustamist kui ka mao dekontaminatsiooni (oksendamine, maoloputus).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Diklofenak on mittesteroidne põletikuvastane ravim, millel on reuma- ja põletikuvastane, valuvaigistav ja palavikku alandav toime pärssides peamiselt prostaglandiinide sünteesi. Suurtes annustes on täheldatud trombotsüütide agregatsiooni ajutist pärssimist. Diklofenak vähendab inimestel põletikuliste protsesside poolt põhjustatud valu, turset ja palavikku. Lisaks pärsib diklofenak ADP ja kollageeni indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Diklofenak imendub aeglasemalt söögi ajal või pärast sööki manustamisel kui enne sööki sisse võtmisel, kuid imendunud diklofenaki kogus jääb samaks.

Diklofenak imendub kiiresti ja täielikult seedetrakti (ka rektaal-) limaskestalt, suukaudselt manustatud toimeaine kogusest pool metaboliseerub esmasel maksapassaažil. Maksimaalne kontsentratsioon

vereplasmas saavutatakse sõltuvalt ravimvormist keskmiselt 1 tund (suposiidid), 2 tundi (tabletid) või 5 tundi (toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid) pärast manustamist.

Farmakokineetika ei muutu korduva manustamise korral. Soovitava annustamise intervallide järgimisel kuhjumist ei teki.

Jaotumine

Diklofenak seondub valkudega ligikaudu 99,7% ulatuses, peamiselt albumiinidega.

Diklofenak siseneb sünoviaalvedelikku, kus saavutab maksimaalse kontsentratsiooni 2...4 tundi pärast maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas. Eliminatsiooni poolväärtusaeg sünoviaalvedelikus on 3...6 tundi. Kaks tundi pärast maksimaalse kontsentratsiooni saavutamist vereplasmas on toimeaine kontsentratsioon sünoviaalvedelikus sellest suurem ja püsib kõrgemana kuni 12 tundi.

Biotransformatsioon

Diklofenaki biotransformatsioon toimub osaliselt intaktsete molekulide glükuroniseerimise teel, kuid peamiselt ühe- ja mitmekordse hüdroksüülimisega ja metoksüleerimisega, mille tulemuseks on mitmed fenoolsed metaboliidid; enamik neist muudetakse glükuroniidi konjugaatideks. Kaks fenoolset metaboliiti on bioloogiliselt aktiivsed, kuid diklofenakist oluliselt vähemal määral.

Eritumine

Diklofenaki kogu süsteemne plasmakliirens on 263 ± 56 ml/min (keskmine \pm SD). Terminaalne poolväärtusaeg on 1...2 tundi. Neljal metaboliidil, millest kaks on aktiivsed, on poolväärtusaeg plasmas samuti lühike, vahemikus 1...3 tundi. Praktiliselt inaktiivsel metaboliidi,

3'-hüdroksü-4'-metoksü-diklofenaki poolväärtusaeg on oluliselt pikem.

Ligikaudu 60% manustatud annusest eritub uriiniga intaktsete molekulide glükuroniidi konjugaatidena ja metaboliitidena, millest enamik muudetakse samuti glükuroniidi konjugaatideks. Vähem kui 1% eritub muutumatul kujul. Ülejäänud kogus eritub metaboliitidena sapiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud muid kahjulikke toimeid inimesele lisaks käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes osades kirjeldatule. Diklofenaki krooniline toksilisus avaldus mittekliinilistes uuringutes peamiselt seedetrakti kahjustuste ja haavanditena. Kaheaastases toksilisuse uuringus täheldati diklofenakki saanud rottidel annusest sõltuvat südame trombootiliste oklusioonide haigusjuhtude sagedasemist.

Reproduktiivse toksilisuse loomkatsetes põhjustas diklofenak ovulatsiooni pärssimist küülikutel ja implantatsiooni ja varase embrüonaalse arengu häireid rottidel. Diklofenak pikendas gestatsiooniaega ja poegimise kestust. Diklofenaki embrüotoksilist potentsiaali uuriti kolmel loomaliigil (rottidel, hiirtel ja küülikutel). Loote surm ja kasvupeetus tekkisid emasloomale toksilises annusevahemikus.

Olemasolevate andmete põhjal peetakse diklofenakki mitteteratogeenseks. Annused, mis ei olnud emasloomale toksilised, ei mõjutanud järglaste sünnijärgset arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Diclomelan 50 mg gastroresistentsed tabletid

Laktoosmonohüdraat, maisitärklis, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat, metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) dispersioon 30%, talk, glütserooltriatsetaat, titaandioksiid, toiduvärv kinoliinkollane pulbrina E104, toiduvärv päikeseloojangukollane pulbrina E110 ja puhastatud vesi.

Diclomelan retard 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

Sahharoos, tsetüülalkohol, veevaba kolloidne räni, magneesiumstearaat, povidoon, süsinikdioksiid (kuiv jää, *dry ice*), hüpromelloos, polüsorbaat 80, talk, punane raudoksiid E 172, titaandioksiid, makrogool 6000.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida valguse eest kaitstult originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Diclomelan 50 mg gastroresistentsed tabletid
PVC/Al blister 10, 50 või 1000 tabletti pakendis.

Diclomelan retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
PVC/Al blister 30, 700 või 1000 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Diclomelan 50 mg gastroresistentsed tabletid: 321400

Diclomelan retard 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: 321300

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2019