

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volxol, 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).

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

##### Lapsed

Volxol 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

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

Neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid teostatud, mistõttu annustamissoovitused puuduvad. Volxol 12,5 mg manustamisel kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

#### Maksakahjustus

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

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid teostatud, mistõttu annustamissoovitused puuduvad. Volxol 12,5 mg manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb 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, perifeersete arterite 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 ravimite 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 (vt lõik 4.2 ja allpool "Toimed seedetraktile ja kardiovaskulaarsed toimed").

Diklofenaki samaaegset kasutamist koos süsteemsete MSPVA-dega, sh tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitoritega (COX-2), tuleks võimalike täiendavate kõrvaltoimete tõttu vältida.

Vastavalt üldisele ravipraktikale soovitatakse eakatele patsientidele ravimit manustada ettevaatusega. Eelkõige soovitatakse minimaalset efektiivset annust kasutada nõrgestatud või väikese kehakaaluga eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel võib suurema tõenäosusega tekkida 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.

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 (liigest valuvaigistite kasutamisest tingitud peavalu). Kui selline olukord on tekkinud või te

kahtlustate seda, 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.

Süsteemset erütematoosset luupust ja segatüüpi sidekoe haigust põdevaid patsiente tuleb ravi ajal diklofenakiga hoolikalt jälgida.

#### *Fertiilsus*

Diklofenaki kasutamine võib 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 (vt lõik 4.6).

#### *Toimed seedetraktile*

Kõigi MSPVA-de, sealhulgas diklofenaki 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 tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma. Raskemad tagajärjed võivad tekkida just eakamatel patsientidel. Kui diklofenaki manustamise ajal on tekkinud seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravimi kasutamine kohe lõpetada.

Sarnaselt teistele MSPVA-dele tohib diklofenakki manustada väga ettevaatlikult ja hoolikas meditsiiniline järelvalve on vajalik seedetrakti haigusele viitavate sümptomite korral või seedetrakti haavandi, verejooksu või perforatsiooni esinemisel anamneesis (vt lõik 4.8). Seedetrakti verejooksu oht on suurem suuremate MSPVA-de annuste manustamisel ja patsientidel, kellel on anamneesis esinenud haavand koos verejooksu või perforatsiooniga patsientidel. 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 olnud haavand koos verejooksu või perforatsiooniga ning eakatel patsientidel, tuleb alg- ja säilitusannusena kasutada minimaalset efektiivset annust.

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 ainete (sh misoprostool või prootonpumba 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 ja verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nt suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid või selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) (vt lõik 4.5).

MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel, kuna MSPVA-d võivad põhjustada nende haiguste ägenemist (vt lõik 4.8).

#### *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 kahjustus säilib või süveneb, või kui tekivad teised häired (nt eosinofiilia, nahalööbed), tuleb ravi katkestada. Diklofenaki kasutamisel võib hepatiit alata ilma prodromaalsümptomiteta. Ettevaatlikult tuleb diklofenakki kasutada maksa porfüüria korral, sest ravim võib provotseerida hoogu.

#### *Toimed neerudele*

Seoses MSPVA-dega raviga on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest, mistõttu on eriline ettevaatus vajalik südame- ja neerufunktsiooni häirega, anamneesis hüpertensiooniga ning eakate patsientide puhul, samaaegsel diureetikumide kasutamisel või neerufunktsiooni märkimisväärselt mõjutava ravimi kasutamisel ja ükskõik millisel põhjusel tekkinud rakuvälise vedeliku mahu olulise languse korral (näiteks enne või pärast suurt operatsiooni) (vt lõik 4.3). Nimetatud juhtudel tuleb diklofenaki kasutamisel 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, s.h 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, limaskestahäired 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 ja insult) vähesel määral suurenenud riskiga.

Kardiovaskulaarsete haiguste (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) märkimisväärsel riskifaktoritega patsiente tuleb ravida diklofenakiga üksnes pärast hoolikalt kaalumist. Kuna diklofenakist põhjustatud kardiovaskulaarne risk võib suurendada koos annuse ja toime kestusega, tuleb diklofenakki kasutada võimalikult lühikest aega ja väikseimat efektiivset päevaannust. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata patsientide valu sümptomaatilise leevendamise vajadust ja ravivastust.

#### *Hematoloogilised toimed*

Nagu teised MSPVA-d, võib ka diklofenak lühiajaliselt pärssida trombotsüütide agregatsiooni. Vereloome- ja verehüübimishäiretega patsiente tuleb seetõttu hoolikalt jälgida. Diklofenakiga ravi peab kestma ainult mõne päeva. Kuid kui diklofenaki kasutatakse pikemaajaliselt, tuleb sarnaselt teiste MSPVA-dega regulaarselt vereanalüüsi teha.

#### *Astma*

Patsientidel, kellel on astma, sesoonne allergiline nohu, ninalimaskestas 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/analgeetikumastma), 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.

#### *Volxol sisaldab laktoosi.*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Volxol 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 ja/või teiste 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 digoksiinisaldust.

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

Mõnedel kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad patsiendid) võib MSPVA-de, nagu nt diklofenaki kombineerimisel AKE-inhibiitorite või angiotensiin II retseptori antagonistidega suurene ägeda neerupuudulikkuse (harilikult mööduv) tekkimise oht. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele.

Patsientidele tuleb tagada adekvaatne hüdreeritus ja kontrollida kombineeritud ravi alustamisel ja 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. Kuigi kliinilised uuringud ei näi osutavat diklofenaki mõjule antikoagulantide toimele, on samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante saavatel patsientidel teatatud verejooksuriski suurenemist. Seega on neid patsiente soovitatav hoolikalt jälgida.

*Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid:* MSPVA-de samaaegsel kasutamisel koos SSRI-dega võib suurene 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 diklofenakravi ajal kohandada diabeediravimite annuseid. Seetõttu on samaaegse ravi korral ettevaatusabinõuna soovitatav kontrollida vere glükoosisaldust.

*Metotreksaat:* diklofenak võib inhibeerida metotreksaadi tubulaarset renaalset kliirensit ja seetõttu suurendada selle ekspositsiooni. Ettevaatus on vajalik, kui MSPVA-d, sealhulgas diklofenakki on manustatud vähem kui 24 tundi enne või pärast metotreksaadi manustamist, kuna metotreksaadi sisaldus veres võib tõusta ja toksilisus suurene.

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

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

*Tugevad CYP2C9 inhibiitorid:* ettevaatus on vajalik diklofenaki määramisel samaaegselt CYP2C9 inhibiitoritega (nt sulfiinpüraasoon ja vorikonasool); sel juhul on diklofenaki metabolism inhibeeritud, mistõttu diklofenaki toime võib tugevneda selle sisalduse olulise suurenemine tõttu veres.

*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 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. Südame 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. Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi diklofenakki kasutada, välja arvatud äärmisel vajadusel. Juhul kui raseduda sooviv naine või juba rase naine kasutab raseduse esimesel või teisel trimestril diklofenakki, tuleb annus hoida nii väike kui võimalik ja ravi kestus nii lühike kui võimalik.

Kolmandal trimestril võib kõikide prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamine põhjustada lootele:

- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerude funktsioonihäired, mis võib areneda neerupuudulikkuseks koos oligohüdrarnioniga;

emale ja vastsündinule raseduse lõpus:

- võimalikku veritsusaja pikenemist, hüübimisvastast toimet, mis võib ilmneda ka väga väikeste annuste korral;
- emakakontraktsioonide pärssimine, 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 raseduda. 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, uimasus või teised kesknärvisüsteemi häired, peaksid hoiduma autojuhtimisest ja masinatega töötamisest.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide klassi ja sageduse 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 sageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: ülitundlikkus, anafülaktiline ja anafülaktoidne reaktsioon (sh hüpotensioon ja šokk).

Väga harv: angioödeem (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: kohin kõrvus, kuulmislangu.

### *Südame häired*

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

### *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 ja/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: bulloosne dermatiit, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevens-Johnson'i sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüüs (Lyell'i sündroom), eksfoliatiivne dermatiit, alopeetsia, valgustundlikkus, purpur (sh allergiline purpur), pruuritus.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

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

#### *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.

#### *Südameveresoonevõrk:*

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

#### *Sümptomid*

Diklofenaki üleannustamisel puudub tüüpiline kliiniline pilt. Üleannustamisel on tekkinud järgmised sümptomid: oksendamine, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, peeringlus, kohin kõrvus või krampihood. 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 tuisistuseks tekkinud hüpotensiooni, neerupuudulikkuse, krampihooegade, seedetrakti häire ja hingamise depressiooni puhul.

Spetsiaalsete ravivõtete, nt diureesi forsseerimise, dialüüsi või hemoperfusiooni abil ei ole MSPVA-d, sealhulgas diklofenak olulisel määral organismist väljutavad, kuna toimeaine seondub suures osas plasmavalkudega ja läbib ulatuslikud ainevahetusprotsessid.

Potentsiaalselt ohtliku annuse manustamisel võib kaaluda aktiivsöesuuksaudset manustamist ja eluohutliku annuse manustamisel maosisu eemaldamine (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 plasma tippkontsentratsioon 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). Biosaadavus 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 kõrgele 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 mõned fenoolsed metaboliidid, millest enamus konverteeritakse glükuroniidkonjugaatideks. Kaks fenoolset metaboliiti on bioloogiliselt aktiivsed, kuid oluliselt nõrgemad, võrreldes diklofenakiga.

#### Eritumine

Diklofenaki süsteemne kliirens 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. Kreatiniini kliirensi väärtustel alla 10 ml/min on hüdroksüülmetaboliitide arvatud püsikontsentratsioonid ligikaudu 4 korda kõrgemad kui tervetel. Metaboliidid väljutatakse lõplikult sapiga.

Kroonilise hepatiidiga või dekompenseerimata 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 ei avaldanud mõju emas- ja isasrottide viljakusele. Järglaste pre-, peri- ja postnataalne areng ei olnud mõjutatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Sisu:*

Laktoosmonohüdraat

Kaltsiumfosfaat

Naatiumtärklisglükolaat, 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.

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019