

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMI NIMETUS

Voltaren® retard 100 mg – õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab: diklofenaknaatrium 100 mg  
Muud teadaoleva toimega abiained: umbes 119 mg sahharoosi ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta ja vähem kui 1 mmol naatriumi ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta.  
Täielik loetelu teistest abiainetest on esitatud lõigus 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid  
Roosad, ümmargused, kaksikkumerad tabletid ümardatud servadega, ühel küljel on märgistus „CGC” ja teisel küljel „CG”

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1. Näidustused

Järgmiste valuseisundite raviks:

- Valulikud seisundid põletikuliste ja degeneratiivsete reumaatiliste haiguste korral, nagu krooniline polüartriit, anküloseeriv spondüliit, artroosid, spondüloartroosid ja spondüliit;
- Spondülogeenne valusündroom;
- ekstraartikulaarne reumatism;
- valulikud, posttraumaatilised ja postoperatiivsed põletiku- ja tursetingimused;
- valulikud, põletikulised seisundid günekoloogias (nt adjuvandina adneksiidi korral) või kõrva-nina-kurguhaigustes (nt adjuvandina farüngotonsilliidi, otiidi korral)
- primaarne düsmenorröa

Palavik üksi ei ole näidustus.

Sõltuvalt näidustusest ja sellest tulenevast kasutusajast sobivad Voltaren retard kaetud tabletid pikaajaliste valu- ja põletikuseisundite raviks.

Voltaren retard kaetud tablettide toimeaine viivitatud vabanemise tõttu ei sobi see preparaat haiguste ravi alustamiseks, kus on vaja kiiret toime algust.

#### 4.2. Annustamine ja manustamisviis

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kui kasutada madalaimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrollimiseks (vt lõik 4.4 Erilised hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Annustamine tuleb kohandada individuaalselt vastavalt haiguspildile. Päevane annus jagatakse tavaliselt kaheks üksikannuseks.

#### Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga, eelistatavalt söögikordade ajal. Kaetud tablette ei tohi poolitada ega närida.

Täiskasvanud ja noorukid alates 14. eluaastast:

Soovitav algannus on 100-150 mg päevas. See saavutatakse 1 Voltaren retard kaetud tableti kujul ja vajadusel suurendatakse täiendavate 50 mg tablettide või ravimküünalde kasutamisega. Kui sümptomid on öösel või hommikul eriti tugevad, tuleks Voltaren retard kaetud tablette võtta öhtul.

Kergematel juhtudel või pikaajaliseks raviks on tavaliselt piisav 1 Voltaren retard 100 mg kaetud tablett päevas või on saadaval Voltaren 50 mg kaetud tabletid.

Muud näidustused (nt valulikud operatsioonijärgsed põletiku- ja tursetingimused):

Soovitav algannus on 100-150 mg päevas. Kergematel juhtudel ja üle 14-aastastel noorukitel on tavaliselt piisav 50 - 100 mg päevas.

Nendele patsientidele on saadaval Voltaren kaetud tabletid väiksema annusega (50 mg).

#### Düsmenorröa:

Primaarse düsmenorröa korral tuleb annust individuaalselt kohandada ja see on vahemikus 50 kuni 150 mg päevas. Alguses on soovitatav 50 kuni 100 mg päevas. Ravi alustamine esimeste sümptomite ilmnemisel ja jätkamine vastavalt sümptomatoloogiale mõne päeva jooksul.

Eakad isikud (alates 65. eluaastast):

Eakate puhul on üldiste meditsiiniliste kaalutluste tõttu vajalik ettevaatus: Eriti soovitatakse nõrgestatud eakatel ja alakaalulistel patsientidel kasutada madalaimat efektiivset annust (vt lõik 4.4).

Täiskasvanute madala annuse jaoks on Voltaren saadaval teistes ravimvormides.

Lapsed ja noorukid alla 14 aasta:

Voltaren retard 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid ei sobi lastele ja noorukitele alla 14 aasta.

#### Maksafunktsiooni häired

Voltaren on vastunäidustatud raske maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3. Vastunäidustused). Kuna piiratud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud, ei saa anda soovitusi spetsiifilise annuse kohandamiseks. Ettevaatlik tuleb olla, kui Voltarenit kasutatakse kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.4).

#### Neerufunktsiooni häired

Voltaren on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3. Vastunäidustused). Kuna piiratud neerufunktsiooniga patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid

läbi viidud, ei saa anda soovitusi spetsiifilise annuse kohandamiseks. Ettevaatlik tuleb olla, kui Voltarenit kasutatakse kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.4).

#### 4.3. Vastunäidustused

Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablette ei tohi kasutada:

- Tuntud ülitundlikkuse korral toimeaine või lõigus 6.1 nimetatud muude koostisosade suhtes
- Patsientidel, kellel atsetüülsalitsüülhappe, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d) või muud prostaglandiinide sünteesi inhibeerivad ravimid võivad esile kutsuda astmat, angioödeemi, nahareaktsioone või riniiti, st MSPVA-de poolt indutseeritud ristreaktsioone
- Hematoloogiliste haiguste korral (nt vere moodustumise häired, porfüüria, hemorraagiline diatees)
- Tuntud südamepuudulikkuse (NYHA II-IV), isheemilise südamehaiguse, perifeerse arteriaalse
- veresoonte sulgumise haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haiguse korral
- Aktiivsete peptiliste haavandite või verejooksude korral
- Korduvate peptiliste haavandite või verejooksude korral (kaks või enam tõestatud haavandi või verejooksu episoodi anamneesis)
- Seedetrakti verejooksu või perforatsiooni anamneesis, mis on tingitud eelnevast MSPVA-ravist
- Tserebrovaskulaarse verejooksu korral
- Ägedate tugevate verejooksude korral
- Raske maksapuudulikkuse korral (vt lõik 4.4)
- Raske neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)
- Rasedus viimases trimestris ja imetamise ajal (vt lõik 4.6)
- Lapsed ja noorukid kuni 14. eluaastani, kuna selle patsiendirühma jaoks soovitatavat kehakaalupõhist annustamist 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega ei ole võimalik saavutada.

#### 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimete esinemist saab minimeerida, kasutades madalaimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite leevendamiseks (vt lõik 4.2 ja kasutusjuhend ning kardiovaskulaarsed toimed allpool).

Diklofenaki samaaegset kasutamist süsteemsete MSPVA-dega, sealhulgas selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega, tuleks vältida, kuna puuduvad tõendid sünergilise kasu kohta ja on võimalus lisanduvate kõrvaltoimete tekkeks.

Eakad patsiendid:

Eakatel patsientidel (alates 65. eluaastast), eriti kui nad on nõrgad või madala kehakaaluga, esineb MSPVA-ravi ajal sagedamini kõrvaltoimeid, eriti seedetrakti verejooksu ja perforatsioone, sealhulgas surmaga lõppevaid (vt lõik 4.2).

Hoiatused

Diklofenaki kasutamisega seoses on väga harvadel juhtudel teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, mõned surmaga lõppenud, sealhulgas ekfoliatiivne dermatiit, Stevensi-

Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom) ja generaliseerunud bulloosne fikseeritud ravimlööve (vt lõik 4.8). Kõrgeim risk selliste reaktsioonide tekkeks näib olevat ravi alguses, kuna enamikul juhtudel ilmnesid need reaktsioonid esimesel ravikuul. Voltaren prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb lõpetada, kui ilmnevad esimesed nahalööbe, limaskestade kahjustuste või muude ülitundlikkusreaktsioonide tunnused. Nagu teiste MSPVA-de puhul, võib harvadel juhtudel esineda allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone, ilma et patsiendid oleksid varem diklofenakiga ravitud. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad areneda ka Kounise sündroomiks, tõsiseks allergiliseks reaktsiooniks, mis võib viia südameinfarktini. Selliste reaktsioonide sümptomid patsiendi esmakordsel ilmumisel võivad muu hulgas olla rindkerevalu, mis tekib seoses allergilise reaktsiooniga diklofenakile.

Nagu ka teised MSPVA-d, võivad Voltaren prolongeeritult vabastavad tabletid oma farmakodünaamilise profiili tõttu maskeerida infektsiooni tunnuseid ja sümptomeid.

#### Ettevaatusabinõud

Eakatel patsientidel on üldiste meditsiiniliste kaalutluste tõttu vajalik ettevaatus. Eriti soovitatakse nõrgestatud eakatel ja alakaalulistel patsientidel kasutada madalaimat efektiivset annust.

#### Eelnev astma:

Patsientidel, kes põevad astmat, heinapalavikku, nina limaskesta turset (nn ninapolüübid), kroonilisi, hingamisteid ahendavaid (obstruktiivseid) hingamisteede haigusi või kroonilisi hingamisteede infektsioone (eriti koos heinapalavikulaadsete sümptomitega), võivad MSPVA-dele reageerida, näiteks astma süvenemine (nn analgeetikumide talumatus/analgeetikumide astma), angioödeem või nõgestõbi (Urtikaaria) sagedamini kui teistel patsientidel. Seetõttu on selliste patsientide puhul vajalik eriline ettevaatus (hädaolukorra valmisolek). Sama kehtib ka patsientide kohta, kes on ülitundlikud (allergilised) teiste ainete suhtes, näiteks nahareaktsioonide, sügeluse või nõgestõvega.

#### Gastrointestinaalsed toimed:

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, on diklofenaki määramisel patsientidele, kellel on sümptomid, mis viitavad seedetrakti häiretele, või anamneesis viiteid mao- või soolehaavanditele, verejooksule või perforatsioonile, vajalik eriline ettevaatus ja spetsiaalne jälgimine (vt lõik 4.3). Seedetrakti verejooksud, haavandid või perforatsioonid, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumid, on teatatud kõigi MSPVA-de, sealhulgas diklofenaki puhul. Need esinesid ravi igal ajal, kas eelnevate hoiatavate sümptomitega või ilma, või anamneesis tõsiste seedetrakti sündmustega.

MSPVA-d, sealhulgas diklofenak, võivad olla seotud suurenenud riskiga seedetrakti anastomoosi lekke tekkeks. Diklofenaki kasutamisel pärast seedetrakti operatsiooni on soovitatav tihe meditsiiniline jälgimine ja eriline ettevaatus.

Seedetrakti verejooksu, haavandi või perforatsiooni risk on suurem MSPVA-de annuse suurenemisega, patsientidel, kellel on anamneesis haavandid, eriti koos tüsistustega nagu verejooks või perforatsioon (vt lõik 4.3), ja eakatel patsientidel. Need patsiendid peaksid alustama ravi madalaima võimaliku annusega ja seda jätkama. Eakatel patsientidel esineb

MSPVA-de kasutamisel sagedamini kõrvaltoimeid, eriti seedetrakti verejookse ja perforatsioone, mis võivad lõppeda surmaga. Nendele patsientidele ning patsientidele, kes vajavad kaasnevat ravi madala annusega atsetüülsalitsüülhappega (ASA) või teiste ravimitega, mis võivad suurendada seedetrakti riski (vt lõik 4.5), tuleks kaaluda kombineeritud ravi kaitsvate ravimitega (nt misoprostool või protonpumba inhibiitorid) (vt allpool ja lõik 4.5).

Patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti kaebused, eriti eakad patsiendid, peaksid teatama oma arstile kõikidest ebatavalistest kõhu sümptomitest (eriti seedetrakti verejooksudest). Ettevaatlikkus on soovitatav ka patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada seedetrakti haavandi või verejooksu riski, nagu süsteemsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid või selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (vt lõik 4.5).

Kui diklofenaki ravi ajal tekib patsiendil seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi kohe katkestada.

MSPVA-sid tuleks kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on anamneesis seedetrakti haigus (haavandiline koliit, Crohni tõbi), kuna nende seisund võib halveneda (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed:

Hüpertensiooni ja/või kerge kuni mõõduka dekompenseeritud südamepuudulikkuse anamneesiga patsientide piisav jälgimine ja nõustamine on vajalik, kuna MSPVA-raviga on teatatud vedelikupeetusest ja tursest.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad ühtselt suurenenud riskile arteriaalsete trombootiliste sündmuste (näiteks südameatakk või insult) tekkeks, mis on seotud diklofenaki kasutamisega, eriti suure annuse (150 mg päevas) ja pikaajalise kasutamise korral (vt lõik 4.3 Vastunäidustused).

Patsiente, kellel on olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) kardiovaskulaarsete sündmuste tekkeks, tuleks diklofenakiga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist. Kuna diklofenaki kardiovaskulaarsed riskid võivad suureneda annuse ja kasutamise kestusega, tuleks kasutada madalaimat efektiivset ööpäevast annust võimalikult lühikese aja jooksul. Tuleks regulaarselt kontrollida, kas patsient vajab veel sümptomite leevendamist ja kuidas ta ravile reageerib.

See kehtib eriti siis, kui ravi kestab üle 4 nädala. Patsiente tuleks hoiatada arteriaalsete trombootiliste sündmuste tunnuste ja sümptomite suhtes (nt valu rinnus, hingeldus, nõrkus, ebaselge kõne), mis võivad ilmuda ilma hoiatuseta. Patsiente tuleks teavitada, et sellise juhtumi korral tuleb kohe arsti poole pöörduda.

Hepaatilised toimed:

Maksafunktsiooni häiretega patsiendid vajavad hoolikat meditsiinilist jälgimist, kuna nende seisund võib halveneda.

Nagu teiste MSPVA-de, sealhulgas diklofenaki puhul, võivad ühe või mitme maksaensüümi väärtused tõusta. Ettevaatusabinõuna on seetõttu pikaajalise Voltaren retard tablettide raviga vajalik regulaarne maksafunktsiooni määramine. Voltaren retard tabletid tuleks lõpetada, kui maksafunktsiooni häire püsib või halveneb, kui ilmnevad kliinilised maksahaiguse tunnused või

kui ilmnevad muud sümptomid (nt eosinofiilia, nahalööve). Hepatiit võib ilmnedda ilma eelnevate sümptomiteta.

Ettevaatlikkus on vajalik Voltaren retard tablettide kasutamisel patsientidel, kellel on hepatiitiline porfüüria, kuna see võib vallandada rünnaku.

Renaalsed efektid:

MSPVA-de, sealhulgas diklofenaki, kasutamisel on teatatud vedelikupeetusest ja tursest.

Seetõttu tuleb olla eriti ettevaatlik järgmiste patsientide puhul:

Patsiendid, kellel on südame- või neerufunktsiooni häired, patsiendid, kellel on anamneesis kõrge vererõhk, eakad patsiendid, patsiendid, kes saavad kaasnevat ravi diureetikumide või ravimitega, mis mõjutavad oluliselt neerufunktsiooni, patsiendid, kellel on ekstratsellulaarse vedeliku mahu oluline vähenemine erinevatel põhjustel, nt enne või pärast suuremat operatsiooni (vt lõik 4.3).

Ettevaatusabinõuna on nendel juhtudel näidustatud neerufunktsiooni määramine. Ravi katkestamine viib tavaliselt seisundi taastumiseni enne ravi.

Hematoloogilised efektid:

Pikaajalise kasutamise korral on nagu kõigi MSPVA-de puhul soovitatav verepildi jälgimine.

Nagu teiste MSPVA-de puhul, võib Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettide kasutamisel esineda ajutine trombotsüütide agregatsiooni pärssimine. Hemostaasi häiretega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Naha reaktsioonid:

Rasked nahareaktsioonid, mõned neist surmavad, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja generaliseerunud bulloosne fikseeritud ravimlööve on diklofenaki kasutamisega seoses väga harvadel juhtudel teatatud (vt lõik 4.8). Patsientidel näib olevat suurim risk nende reaktsioonide tekkeks juba ravi varases staadiumis, kusjuures reaktsiooni algus esineb enamikul juhtudel esimese ravikuu jooksul. Voltaren tuleks lõpetada esimeste nahalööbe, limaskestakahjustuste või muude ülitundlikkuse nähtude ilmnemisel.

Nagu teiste MSPVA-de puhul, võivad harvadel juhtudel tekkida allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, ilma et patsiente oleks varem diklofenakiga ravitud.

Üldised märkused

Oma farmakodünaamiliste omaduste tõttu võib diklofenak - nagu ka teised MSPVA-d - varjata infektsiooni sümptomeid (nt palavik, valu). Patsiente tuleks teavitada, et valu või muude põletikunähtude püsimisel või halvenemisel, nagu üldise enesetunde halvenemine või palaviku ilmnemine ravi ajal, tuleb viivitamatult pöörduda arsti poole.

Valuravimist põhjustatud peavalu

Pikaajalise, suurtes annustes ja mitte ettenähtud viisil valuvaigistite kasutamise korral võivad tekkida peavalud, mida ei tohi ravida ravimi annuse suurendamisega. Patsiente tuleks vajadusel vastavalt teavitada.

Neerukahjustus

Valuvaigistite harjumuspärane kasutamine võib viia püsiva neerukahjustuseni neerupuudulikkuse riskiga. Patsiente tuleks vajadusel vastavalt teavitada.

#### Sahharoosi talumatus:

Voltaren retard õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad sahharoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoosi/galaktoosi talumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon või sukraasi-isomaltasi puudulikkus, ei tohiks seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta, st see on peaaegu „naatriumivaba“.

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

Järgnevad koostoimed on teatatud (sealhulgas need, mis on kirjeldatud Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettide ja/või teiste Voltaren'i ravimvormide puhul):

##### Tugevad CYP2C9 inhibiitorid

Ettevaatlik tuleb olla, kui diklofenakki määratakse samaaegselt tugevate CYP2C9 inhibiitoritega (nagu näiteks sulfinpürasoon ja vorikonasool); see võib viia diklofenaki tippplasmakontsentratsioonide ja eksoptsiooni märkimisväärse suurenemiseni diklofenaki metabolismi pärssimise tõttu.

##### CYP2C9 indutseerijad

Ettevaatlik tuleb olla diklofenaki samaaegsel määramisel CYP2C9 indutseerijatega (nt rifampitsiin). See võib viia diklofenaki plasmakontsentratsiooni ja eksoptsiooni märkimisväärse vähenemiseni.

##### Liitium/Digoksiin/Fenütoiin

Diklofenakk võib samaaegsel kasutamisel suurendada liitiumi, digoksiini või fenütoiini plasmakontsentratsiooni. Seetõttu on soovitatav seerumitasemetete jälgimine.

##### Diureetikumid/Antihüpertensiivsed ravimid

Nagu teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA), võib diklofenakk diureetikumide või antihüpertensiivsete ravimite (nt beetablokaatorid, AKE inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel nõrgendada antihüpertensiivset toimet. Seetõttu tuleb kombinatsiooni kasutada ettevaatlikult ja patsientidel, eriti eakatel, tuleb regulaarselt vererõhku kontrollida. Patsiente tuleb vastavalt hüdreerida ja neerufunktsiooni tuleb jälgida kaasneva ravi alustamisel ning seejärel regulaarselt, kuna neerutoksilisuse risk on suurenenud, eriti diureetikumide ja AKE inhibiitorite puhul.

##### Ravimid, mis teadaolevalt põhjustavad hüperkaleemiat

Kaaliumi säästvate diureetikumide, tsüklosporiini, takroliimuse või trimetoprimi samaaegne ravi võib olla seotud seerumi kaaliumitaseme tõusuga; seetõttu tuleks neid tasemeid sageli jälgida (vt lõik 4.4).

##### Teised MSPVA-d ja kortikoidid

Diklofenaki samaaegne manustamine kortikoidide või teiste MSPVA-dega suurendab seedetrakti kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.4). Kaasnev ravi atsetüülsalitsüülhappega viib diklofenaki seerumikontsentratsiooni vähenemiseni.

##### Metotreksaat

Diklofenakk võib pärssida metotreksaadi tubulaarset renaalset kliirensit, mis viib metotreksaadi taseme tõusuni. Ettevaatlik tuleb olla, kui MSPVA-sid, sealhulgas diklofenakki, kasutatakse vähem kui 24 tundi enne või pärast metotreksaadi manustamist, kuna metotreksaadi kontsentratsioon veres võib tõusta ja selle toksiline toime suurenedada.

#### Tsüklosporiin ja takroliimus

MSPVA-de toime neeru prostaglandiinidele võib suurendada tsüklosporiini ja takroliimuse nefrotoksilisust. Seetõttu tuleks MSPVA-sid tsüklosporiini või takroliimuse samaaegsel kasutamisel manustada väiksemates annustes.

#### Kinoloon-antibiootikumid

On teatatud üksikutest krampide juhtudest, mis võivad olla tingitud kinoloonide ja MSPVA-de samaaegsest kasutamisest.

#### Colestipol ja kolestüramiin

Need ained võivad põhjustada diklofenaki imendumise viivitust või vähenemist. Seetõttu on soovitatav võtta diklofenakki vähemalt 1 tund enne või 4 kuni 6 tundi pärast kolestipooli/kolestüramiini manustamist.

#### Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ained

Tuleb olla ettevaatlik, kuna samaaegne manustamine võib suurendada verejooksu riski (vt lõik 4.4). Kuigi kliinilised uuringud ei näi viitavat sellele, et diklofenak mõjutaks antikoagulantide toimet, on siiski teatatud suurenenud verejooksu riskist patsientidel, kes saavad samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante. Seetõttu on soovitatav nende patsientide tihe jälgimine (hüübimisstaatus).

#### Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)

Süsteemsete MSPVA-de, sealhulgas diklofenaki, samaaegne manustamine koos SSRI-dega võib suurendada seedetrakti verejooksu riski (vt lõik 4.4).

#### Antidiabeetikumid

Kliinilised uuringud on näidanud, et diklofenakki võib manustada samaaegselt suukaudsete antidiabeetikumidega, ilma et see mõjutaks nende kliinilist toimet. Siiski on üksikutel juhtudel teatatud hüpo- ja hüperglükeemilistest reaktsioonidest pärast diklofenaki manustamist, mis nõudsid antidiabeetikumide annuse kohandamist. Seetõttu on soovitatav samaaegse ravi korral jälgida veresuhkru taset.

Samuti on üksikutel juhtudel teatatud metaboolsest atsidoosist, kui diklofenakki manustati koos metformiiniga, eriti neerufunktsiooni häirega patsientidel.

#### Probenetsiid/sulfinpürasoon

Ravimid, mis sisaldavad probenetsiidi või sulfinpürasooni, võivad diklofenaki eritumist aeglustada.

## 4.6. Fertilitaet, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib negatiivselt mõjutada rasedust ja/või embrüo-loomte arengut. Epidemioloogilised uuringud viitavad suurenenud raseduse katkemise, südame väärarengute ja gastroskiisi riskile pärast prostaglandiinide sünteesi inhibiitori kasutamist

varases raseduses. Kardiovaskulaarse väärenngu absoluutne risk tõusis vähem kui 1%-lt umbes 1,5%-le. Arvatakse, et risk suureneb koos annuse ja ravi kestusega.

Loomadel on tõestatud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamine põhjustab suurenenud pre- ja postimplantatsioonilist kadu ning embrüo-loote suremust. Samuti on teatatud erinevate väärenngute, sealhulgas kardiovaskulaarsete väärenngute suurenenud esinemissagedusest loomadel, kes said organogeneesi faasis prostaglandiinide sünteesi inhibiitorit (vt ka lõik 5.3).

Alates 20. rasedusnädalast võib diklofenaki kasutamine põhjustada oligohüdramnioni, mis on tingitud loote neerufunktsiooni häirest. See võib ilmnedagi varsti pärast ravi alustamist ja on tavaliselt pärast ravi lõpetamist pöörduv. Lisaks on teatatud ductus arteriosuse kitsenemisest ravi ajal teisel trimestril, millest enamik kadus pärast ravi lõpetamist. Esimesel ja teisel rasedustrimestril antakse diklofenakki ainult siis, kui see on hädavajalik. Kui diklofenakki kasutab naine, kes püüab rasestuda, või kui seda kasutatakse esimesel või teisel rasedustrimestril, tuleb annus hoida võimalikult madalal ja ravi kestus võimalikult lühike. Pärast mitmepäevast diklofenaki kasutamist tuleks alates 20. rasedusnädalast kaaluda prenataalset jälgimist oligohüdramnioni ja ductus arteriosuse kitsenemise suhtes. Diklofenakk tuleb lõpetada, kui avastatakse oligohüdramnion või ductus arteriosuse kitsenemine.

Kolmandal rasedustrimestril võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid:

- järgmistele riskidele lootele:
  - kardiopulmonaalne toksilisus (ductus arteriosuse enneaegne ahenemine/sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
  - neerufunktsiooni häire (vt eespool);
- ema ja lapse, raseduse lõpus, järgmistele riskidele:
  - võimalik verejooksu aja pikenemine, trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste korral;
  - emaka kontraktsioonide pärssimine, mille tagajärjeks on hilinenud või pikenenud sünnitusprotsess.

Seetõttu on diklofenak kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

#### Imetamine

Nagu teisedki MSPVA-d, eritub diklofenak väikestes kogustes rinnapiima. Et vältida soovimatuid mõjusid imikule, ei tohi diklofenakki imetamise ajal kasutada.

#### Fertiilsus

Naiste fertiilsus:

Nagu ka teised MSPVA-d, võib diklofenaki kasutamine kahjustada naiste fertiilsust ja seetõttu ei soovitata seda naistele, kes planeerivad rasedust. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kes läbivad uuringuid võimaliku viljatuse osas, tuleks kaaluda Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettide kasutamise lõpetamist.

Meeste fertiilsus:

Inimestel puuduvad andmed Voltaren'i mõju kohta meeste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### 4.7. Mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele

Patsiendid, kellel esinevad kõrvaltoimed nagu nägemishäired, pearinglus, vertiigo, unisus või muud kesknärvisüsteemi häired Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettide kasutamisel, ei tohi juhtida sõidukeid ega käsitseda masinaid.

#### 4.8. Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed mõjutavad seedetrakti. Peptilised haavandid, perforatsioonid või seedetrakti verejooksud – mõnikord ka surmavad, eriti eakatel – esinevad. Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõhukinnisus, düspepsia, kõhuvalu, melena, hematemees, haavandiline stomatiit, haavandilise koliidi ja Crohni tõve ägenemine on kirjeldatud pärast MSPVA-de kasutamist. (vt ka lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti. Turse, kõrge vererõhk ja südamepuudulikkus on seostatud MSPVA-raviga. Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad järjekindlalt suurenenud arteriaalsete trombootiliste sündmuste riskile (näiteks südameatakk või insult), mis on seotud diklofenakiga, eriti suure annuse (150 mg päevas) ja pikaajalise kasutamise korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4 Vastunäidustused ning Erilised hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). Kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teadetest või kirjandusest pärinevad kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA süsteemi organikklasside järgi ja järjestatud esinemissageduse järgi. Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud kahaneva raskusastme järgi, kõige sagedasemad esimesena, kusjuures kõrvaltoimete hindamisel on aluseks järgmised sagedusmääratlused:

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1.000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv ( $\geq 1/10.000$  kuni  $< 1/1.000$ )

Väga harv ( $< 1/10.000$ )

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata)

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud kahaneva raskusastme järgi. Turustamisjärgse faasi soovimatute ravimireaktsioonide sagedust ei saa hinnata. Seetõttu on need kategoriseeritud kui teadmata.

Järgnevad kõrvaltoimed hõlmavad kõrvaltoimeid, mida on teatatud Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettide ja/või teiste diklofenaki ravimvormide lühiajalise või pikaajalise kasutamise korral:

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Väga harv: Vere moodustumise häired (hemolüütiline ja/või aplastiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, agranulotsütoos).

Esimesed märgid võivad olla: palavik, kurguvalu, pindmised haavandid suus, gripilaadsed sümptomid, tugev väsimus, ninaverejooks ja nahaverejooksud. Seetõttu tuleks pikaajalise ravi korral regulaarselt kontrollida verepilti.

Immuunsüsteemi häired:

Sage:	Ülitundlikkusreaktsioonid nagu nahalööve ja naha sügelus
-------	--

Aeg-ajalt:	Urtikaaria
Väga harva:	Rasked üldised ülitundlikkusreaktsioonid. Need võivad avalduda järgmiselt: Angioödeem (sh näo turse), keele turse, kõri sisemine turse hingamisteede ahenemisega, hingeldus, südamepekslemine, vererõhu langus kuni eluohtliku šokini

Psühhiaatrilised häired

Väga harva: desorientatsioon, depressioon, unetus, ärevustunne, õudusunenäod, ärrituvus, psühhootilised häired

Närvisüsteemi häired:

Sage:	Peavalu, ärrituvus, väsimus, uimasus, pearinglus, erutus
Harv:	Rahutus, unisus
Väga harva:	Tundlikkushäired, paresteesia, mäluhäired, krambid, värisemine, maitsehäired, tserebrovaskulaarsed sündmused. Aseptilise meningiidi sümptomid kaelakanguse, peavalu, iivelduse, oksendamise, palaviku ja teadvuse hägunemisega. Tunduvad olevat eelsoodumusega patsiendid, kellel on autoimmuunhaigused (süsteemne erütematoosluupus, segakollagenoosid).

Silmahaigused:

Aeg-ajalt: Nägemishäired (hägune või kahelinägemine)

Kõrva ja labürindi haigused:

Sage: Peapööritus

Harva: Ajutised kuulmishäired, tinnitus

Südamehaigused:

Aeg-ajalt: Müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, südamepekslemine, valu rinnus, tursed, Kounise sündroom

Veresoonkonna haigused:

Väga harva: Hüpertensioon, vaskuliit

Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi haigused:

Harva: Astma (sealhulgas hingeldus)

Väga harva: Pneumoniit

Seedetrakti haigused:

Väga sageli:	liveldus, oksendamine, kõhulahtisus, vähesed verekaotused
Sageli:	Düspepsia, kõhuvalu, kõhukrambid, gaasid, isutus
Harva:	Gastriit, seedetrakti verejooks, veriroe, melena, verine kõhulahtisus, seedetrakti haavandid (võimalik, et verejooksu ja läbimurdega)
Väga harva:	Pankreatiit, koliit (sealhulgas veritsev jämesoolepõletik ja haavandilise jämesoolepõletiku või Crohni tõve ägenemine), kõhukinnisus, stomatiit, glossiit, söögitoru kahjustused, diafragma-laadsed soolestriktuurid (suukaudsete ravimvormide puhul)

Pole teada	Isheemiline koliit
------------	--------------------

Maksahaigused ja sapiteede häired:

Sageli:	Maksafunktsiooni häired (seerumi transaminaaside tõus)
Aeg-ajalt:	Hepatiit, kollatõbi, erineva raskusastmega maksakahjustused
Väga harva:	Fulminantne hepatiit (ka ilma prodromaalsümptomiteta), maksanekroos, maksapuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe haigused:

Sageli: Nahalööve

Harva: Urtikaaria

Väga harva: Bulloosne dermatiit, ekseemid, erüteemid, raskekujulised nahareaktsioonid (Erythema multiforme, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, Lyell-Sündroom, eksfoliativne dermatiit), alopeetsia, fotosensibilisatsioon, (allergiline) purpur, pruritus

Pole teada: Fikseeritud ravimlööve, generaliseerunud bulloosne fikseeritud ravimlööve

Neerude ja kuseteede haigused:

Aeg-ajalt:	Turse teke (eriti arteriaalse hüpertensiooni või neerupuudulikkusega patsientidel)
Väga harva:	Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteinuuria, tubulointerstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom, papillaarne kroos

Infektsioonid ja parasiithaigused:

Väga harva: on kirjeldatud infektsiooniga seotud põletike halvenemist (nt nekrotiseeriva fastsiidi areng) seoses süsteemse MSPVA-de kasutamisega. See võib olla seotud MSPVA-de toimemehhanismiga.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Harva: Tursed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Meta-analüüs ja farmakoepidemioloogilised andmed viitavad veidi suurenenud riskile arteriaalsete trombootiliste sündmuste (nt müokardiinfarkt) tekkeks, seoses diklofenaki kasutamisega, eriti suure annuse (150 mg/päev) ja pikaajalise kasutamise korral (vt lõik 4.4).

Kahtlustatavate kõrvaltoimete teatamine

Kahtlustatavate kõrvaltoimete teatamine pärast müügiloa andmist on väga oluline. See võimaldab ravimi kasu-riski suhte pidevat jälgimist. Tervishoiutöötajad on kutsutud üles teatama igast kahtlustatavast kõrvaltoimest riikliku teavitussüsteemi kaudu:

Terviseohutuse amet

Traisengasse 5

1200 VIIN

AUSTRIA

Faks: + 43 (0) 50 555 36207

Veebisait: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Üleannustamine

## Sümptomid:

Diclofenaci üleannustamise tüüpiline kliiniline pilt ei ole teada. Üleannustamine võib põhjustada sümptomeid nagu oksendamine, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, pearinglus, tinnitus või krambid. Tõsise mürgistuse korral on võimalik ka äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus, samuti hüpotensioon, hingamisdepressioon ja tsüanoos.

## Ravi:

Ägedate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, sealhulgas Diclofenaci mürgistuste ravi on peamiselt toetav ja sümptomaatiline. Spetsiifilist antidooti ei ole. Toetavad meetmed ja sümptomaatiline ravi tuleks rakendada komplikatsioonide, nagu hüpotensioon, neerupuudulikkus, krambid, seedetrakti häired ja hingamisdepressioon, korral.

Spetsiifilised meetmed nagu forsseeritud diurees, dialüüs või hemoperfusioon ei ole tõenäoliselt efektiivsed mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, sealhulgas Diclofenaci, eliminatsioonis nende kõrge valgusisalduse ja ulatusliku metabolismi tõttu.

Aktiivsöe manustamist võib kaaluda pärast potentsiaalselt toksilise üleannuse manustamist, samuti maoloputust (nt oksendamise esilekutsumine, maoloputus) pärast potentsiaalselt eluohtlikku üleannustamist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Mittesteroidsed põletikuvastased ja reumavastased ained, äädikhappe derivaadid ja sarnased ained; ATC-kood: M01AB05

Diclofenac on mittesteroidne toimeaine, millel on reumavastane, põletikuvastane, valuvaigistav ja palavikuvastane omadus, peamiselt prostaglandiinide sünteesi pärssimise kaudu. Suurtes annustes (200 mg) pärsitakse ajutiselt eksperimentaalselt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni.

### 5.2. Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Uriinis leitud muutumatu Diclofenaci ja selle hüdroksüülitud metaboliitide koguse põhjal otsustades vabaneb ja imendub Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettidest sama kogus Diclofenaci kui Voltaren'i maohappekindlatest tablettidest. Diclofenaci süsteemne biosaadavus Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettidest on aga keskmiselt umbes 82% võrreldes sama annuse Voltaren'i maohappekindlate tablettidega (võimalik, et esmakordse maksapassaaži ajal toimuva metabolismi tõttu).

Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettidest toimeaine aeglasema vabanemise tõttu saavutatakse madalamad plasmatippkontsentratsioonid kui maohappekindlate tablettide manustamisel.

Keskmine plasmatippkontsentratsioonid 0,5 µg/ml (1,6 µmol/l) saavutatakse keskmiselt neli tundi pärast modifitseeritud toimeaine vabanemisega õhukese polümeerikattega tableti manustamist 100 mg. Söögi ajal manustamine ei avalda märkimisväärset mõju Voltaren retard õhukese polümeerikattega tablettide imendumisele ja süsteemsele biosaadavusele.

Teiselt poolt mõõdetakse 24 tundi pärast Voltaren retard 100 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamist keskmisi plasmakontsentratsioone 13 ng/ml (40 nmol/l). Imendunud ja manustatud koguse vahel on lineaarne seos.

Toimeaine metaboliseerub esimesel maksapassaažil ("esimese läbipääsu efekt") umbes poole võrra, mis põhjustab erineva kättesaadavuse suukaudse ja rektaalse manustamise korral võrreldes parenteraalse manustamisega. Korduva manustamise korral kineetika ei muutu. Soovitatud annustamisintervallide järgimisel kumulatsiooni ei esine.

#### Jaotumine

Valguga seondumine: 99,7%, peamiselt albumiiniga. Näiline jaotusruumala on arvatav ja on seega 0,12 - 0,17 l/kg.

Diklofenak tungib sünoviaalvedelikku. Seal mõõdetakse maksimaalsed kontsentratsioonid 2-4 tundi pärast maksimaalsete plasmakontsentratsioonide saavutamist. Näiline poolväärtusaeg sünoviaalvedelikust on 3-6 tundi. Juba 2 tundi pärast maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamist on toimeaine kontsentratsioon sünoviaalvedelikus kõrgem kui plasmas ja püsib kuni 11 tundi kõrgem.

Diklofenaki on leitud väikestes kontsentratsioonides imetava ema rinnapiimas. Imetava imiku poolt omastatud kogus vastab hinnanguliselt annusele 0,03 mg/kg/päev.

#### Biotransformatsioon

Diklofenaki biotransformatsioon toimub osaliselt intaktse molekuli glükuroniseerimise teel, kuid peamiselt lihtsa ja mitmekordse hüdroksüülimise ja metoksüülimise teel. Selle tulemusena tekivad mitmed fenoolsed metaboliidid, mis seejärel suures osas konjugeeritakse glükuroonhappega. Kaks neist fenoolsetest metaboliitidest on, kuigi oluliselt vähem kui diklofenak, farmakoloogiliselt aktiivsed.

#### Eliminatsioon

Diklofenaki eliminatsioon plasmast toimub süsteemse kliirensiga  $263 \pm 56$  ml/min (keskmine  $\pm$  SD). Terminalne poolväärtusaeg on 1-2 tundi. Ka neljal metaboliidil, sealhulgas kahel aktiivsel metaboliidil, on lühike poolväärtusaeg 1-3 tundi. Oluliselt pikem poolväärtusaeg on praktiliselt inaktiivsel metaboliidil 3'-hüdroksü-4'-metoksü-diklofenak.

Umbes 60% manustatud annusest eritub uriiniga, nimelt intaktse molekuli glükuroniidina ja metaboliitidena, mis on samuti suures osas konjugeeritud glükuroonhappega. Vähem kui 1% eritub muutumatul kujul. Ülejäänud annus eritub metaboliitidena sapi kaudu väljaheitesse. Imendumine, biotransformatsioon ja eliminatsioon on vanusest sõltumatud.

### 5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Tuginedes diklofenaki tavapärastele ohutusfarmakoloogia, ühekordse ja korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse ja kantserogeense potentsiaali uuringutele, ei näita prekliinilised andmed erilisi ohte inimesele.

Reproduktiooni- ja arenguuringud loomadel näitasid, et diklofenaki manustamine ei avalda teratogeenset toimet organogeneesi ajal, hoolimata emade ja loote toksilisuse esilekutsumisest hiirtel suukaudsete annustega kuni 20 mg/kg/päev (mis vastab 0,41-kordsele maksimaalselt soovitatavale inimannusele [MRHD] Voltarenist (= 200 mg/päev) kehapiina (BSA/Body surface area) võrdluse alusel) ja rottidel ja küülikutel suukaudsete annustega kuni 10 mg/kg/päev (0,41- ja 0,81-kordne MRHD BSA võrdluse alusel). Kroonilise toksilisuse osas on uuringud erinevatel loomaliikidel olemas.

Diklofenak, mida manustati isastele ja emastele rottidele annuses 4 mg/kg/päevas (umbes 0,16-kordne MRHD võrreldes BSA-ga), ei avaldanud mõju viljakusele ega järglaste pre-, peri- ja postnataalsele arengule. MSPVA-de (sealhulgas diklofenaki) manustamine pärssis küülikutel ovulatsiooni, rottidel implantatsiooni ja platsenta moodustumist ning põhjustas tiinetel rottidel ductus arteriosus Botalli enneaegset sulgumist. Uuringus, kus tiinetele rottidele manustati alates 15.

gestatsioonipäevast kuni 21. laktatsioonipäevani suukaudselt 2 või 4 mg/kg diklofenaki (vastavalt 0,08- ja 0,16-kordne MRHD BSA alusel), täheldati märkimisväärset emade suremust (põhjustatud seedetrakti haavanditest, peritoniidist ja verepildi muutustest).

Emaanimalidele toksilised diklofenaki annused olid rottidel seotud düstokia, pikenenud tiinuse, vähenenud loote ellujäämise ja emakasisese kasvupeetusega. Diklofenaki vähesed mõjud reproduktiivparameetritele ja sünnitusele ning ductus arteriosus Botalli kitsenemine emakas on selle prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite klassi farmakoloogilised tagajärjed. Erinevates uuringutes ei leitud ei in vitro ega in vivo mutageenseid toimeid ning pikaajalised uuringud rottidel ja hiirtel ei näidanud kantserogeenset potentsiaali.

Kontsentratsioonides, mis vastavad inimese plasmas või sünoviaalvedelikus saavutatud väärtustele, ei põhjusta diklofenaknaatrium in vitro (küülikurakud) proteoglykaanide biosünteesi pärssimist kõhres.

## 6. FARMAKSEUTILISED ANDMED

### 6.1. Muude koostisosade loetelu

Tableti südamik: sahharoos, kõrgdispergeeritud ränidioksiid, setüülalkohol, magneesiumstearaat, polüvinüülpürrolidoon

Kilekate: sahharoos, hüdroksüpropüülmetüülselluloos, polüsorbaat 80, punane raudoksiid (E 172), puhastatud talk, titaandioksiid (E 171), polüetüleenglükool 8000;

### 6.2. Kokkusobimatused

Pole teada

### 6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat

### 6.4. Erilised ettevaatusabinõud säilitamisel

Selle ravimi säilitamiseks ei ole erinõudeid.

### 6.5. Pakendi liik ja sisu

Alumiinium/PVC/PE/PVDC blisterpakendid, paberist karp  
Pakendid 10, 30 ja 50 tükki

Võib juhtuda, et kõiki pakendi suurusi ei turustata.

## 6.6. Erilised ettevaatusabinõud hävitamiseks ja muud käsitlemise juhised

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb kõrvaldada vastavalt riiklikele nõuetele.

LUBADE OMANIK

Novartis Pharma GmbH, Viin

LUBANUMBER

L.Nr.: 1-16856

## 9. LUBA ANDMISE/PIKENDAMISE KUUPÄEV

Luba andmise kuupäev: 23. detsember 1980

Luba viimase pikendamise kuupäev: 04.06.2014

## 10. INFORMATSIOONI SEIS

07/2025

RETSEPTI- JA APTEEGIKOHUSTUS

Retsepti- ja apteegikohustuslik.