

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olfen Depocaps 100 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

### **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Iga kapsel sisaldab 100 mg diklofenaknaatriumi.

Tedaolevat toimet omav abiaine:

iga kapsel sisaldab 50 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### **3. RAVIMVORM**

Toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel.

Kõvad želatiinkapslid roosa kapslikorgi ja valge läbipaistmatu kapslikehaga, millele on trükitud „Olfen 100 mepha” ning mis sisaldavad valgeid või valkjaid toimeainet aeglaselt vabastavaid mikrograanuleid.

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

Valu ja põletiku sümptomaatiline ravi:

- artriidid (reumatoidartriit, osteoartroos, anküloseeriv spondüliit, krooniline polüartriit);
- ägedad lihas-skeleti haigused nagu periartriit, tendiniit, tenosünoviit, bursiit;
- valulikud traumajärgsed tursed või põletikud.

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

#### Annustamine

Diklofenaknaatriumi soovitatav ööpäevane annus täiskasvanutele on üldjuhul 50 mg...150 mg.

Olfen Depocaps 100 mg üksikannus täiskasvanutele on 1 kapsel (= 100 mg diklofenaknaatriumi).

Ööpäevane koguanus täiskasvanutele on 1 kapsel (= 100 mg diklofenaknaatriumi). Vajaduse korral kombineeritakse ravi 25 mg või 50 mg tablettide või rektaalsuposiitidega kuni diklofenaki maksimaalse annuseni 150 mg ööpäevas.

Manustamise kestus peab olema meditsiiniliselt põhjendatud.

#### Eripopulatsioonid

##### *Eakad*

Eakatel on suurem risk kõrvaltoimetest tingitud raskete tüsistuste tekkeks. Uuringud näitavad, et diklofenaknaatriumi farmakokineetika eakatel ei erine kliiniliselt olulisel määral, kuid Olfen Depocaps'i kasutamisel eakate patsientide raviks peab sarnaselt teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) olema siiski ettevaatlik, st manustama seda väikseimas toimivas annuses ja võimalikult lühikese aja jooksul. Neid patsiente tuleb ravi ajal MSPVA-dega regulaarselt jälgida seedetrakti verejooksu suhtes.

### *Neeru- ja maksapuudulikkus*

Kerge kuni mõõduka neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

### *Lapsed*

Olfen Depocaps'i ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks.

### Manustamisviis

Kapsel tuleb sisse võtta enne sööki ilma närimata koos klaasitäie veega.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes.
- Aktiivne mao- või soolehaavand, verejooks või perforatsioon.
- Varasem seedetrakti verejooks või perforatsioon seoses eelneva MSPVA-de manustamisega.
- Äge või varasem korduv seedetrakti haavand või verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu).
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6).
- Raske maksa-, neeru- või südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II-IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.
- Sarnaselt teiste MSPVA-dega on diklofenak vastunäidustatud patsientidele, kellel atsetüülsalitsüülhappe või teise MSPVA manustamise tagajärjel on tekkinud astmahoog, urtikaaria või äge riniit.
- Lapsed ja alla 18-aastased noorukid.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Üldised

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades väikseimat toimivat annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite leevendamiseks (vt lõik 4.2 ning järgnevad alalõigud „Seedetrakt“, „Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed“).

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

Eakate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik. Eakatel on MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete (eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võib lõppeda letaalselt) esinemissagedus kõrgem. Nõrgestatud või väikese kehakaaluga eakatel patsientidel on eriti soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Sarnaselt teiste MSPVA-dega, võivad ka diklofenaki esmakordsel kasutamisel harva tekkida allergilised, sealhulgas anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid.

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

### Seedetrakt

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

Kui ravi ajal Olfen Depocaps'iga tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi katkestada.

Kõikide MSPVA-de, k.a diklofenaki puhul on vajalik hoolikas meditsiiniline järelvalve ja eriti ettevaatlik peab olema diklofenaki määramisel patsientidele, kellel on seedetrakti häirele viitavad sümptomid või viited varasemale mao- või soolehaavandile, verejooksule või perforatsioonile (vt lõik

4.8). Seedetrakti verejooksu risk on suurem MSPVA-de annuse suurendamisel ja haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga. MSPVA-de kõrvaltoimete, eriti surmaga lõppeda võivate seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni esinemissagedus on eakatel kõrgem. Gastrointestinaalse toksilisuse ohu vähendamiseks eakatel ja haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui see tüsistus verejooksu või perforatsiooniga, tuleb ravi alustada ja jätkata väikseima toimiva annusega.

Neil patsientidel tuleb kaaluda kombineeritud ravi kaitsvate ainetega (nt prootonpumba inhibiitorite või misoprostooliga), samuti patsientidel, kes vajavad samaaegset ravi atsetüülsalitsüülhappega (ASA) väikeses annuses või teiste ravimitega, mis tõenäoliselt suurendavad ohtu seedetraktile.

Gastrointestinaalse toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mistahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust).

Ettevaatus on soovitatav patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu ohtu suurendavaid ravimeid, nt süsteemseid kortikosteroide, antikoagulante, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (vt lõik 4.5).

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

### Toimed maksale

Hoolikas jälgimine on vajalik Olfen Depocaps'i määramisel kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidele, sest nende seisund võib halveneda. Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak põhjustada maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Pikaajalise ravi korral Olfen Depocaps'iga on soovitatav regulaarselt kontrollida maksatalitlust.

Olfen Depocaps'i manustamine tuleb lõpetada kauakestva või süveneva maksatalitluse häire korral, kui ilmnevad maksahaiguse kliinilised sümptomid või muud nähud (nt eosinofiilia, nahalööve, jne). Diklofenaki kasutamisel võib tekkida hepatiit ilma prodromaalsete sümptomiteta. Maksaporfüüriaga patsientide ravis Olfen Depocaps'iga peab olema ettevaatlik, sest ravim võib vallandada haigushoo.

### Toimed neerudele

MSPVA-de, k.a diklofenakiga seoses on teatatud vedelikupeetuse ja tursete tekkest, mistõttu peab olema eriti ettevaatlik järgmistel juhtudel:

- südame- või neerutalitluse häiretega patsiendid,
- hüpertensiooniga patsiendid,
- eakad,
- samaaegne ravi diureetikumide või teiste neerutalitlust oluliselt mõjutada võivaid ravimitega,
- mistahes põhjusel tekkinud dehüdratsiooniga patsiendid,
- suuremate kirurgiliste operatsioonide eel või järel (vt. lõik 4.3).

Kui Olfen Depocaps'i kasutatakse niisugustel juhtudel, on soovitatav ettevaatusabinõuna kontrollida neerutalitlust. Kui ravi lõpetatakse, taastub tavaliselt ravieelne seisund.

### Toime nahale

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

### Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

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

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg päevas) ja pikaajaliselt, võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) riski väheses tõusuga.

Kardiovaskulaarsete haiguste märkimisväärsete riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) patsiente tuleb ravida diklofenakiga üksnes pärast hoolikalt kaalumist. Kuna diklofenakist põhjustatud kardiovaskulaarne risk võib suurenedada 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.

Ravimata hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib diklofenakki kasutada ainult pärast põhjalikku kaalutlust.

### Hematoloogilised toimed

Sarnaselt teiste MSPVA-dega on Olfen Depocaps'i pikaajalisel kasutamisel soovitatav jälgida vererakkude arvu.

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

### Olemasolev astma

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

### Fertiilsus

Diklofenak võib kahjustada naiste fertiilsust ning seda ei soovitata naistele, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on probleeme rasestumisega või kellele tehakse viljatusuuringuid, tuleks kaaluda ravi katkestamist diklofenakiga.

### Laktoosisisaldus

Olfen Depocaps sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

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

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

### *Liitium*

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

### *Digoksiin*

Samaaegsel manustamisel võib diklofenak suurendada digoksiini kontsentratsiooni vereplasmas. Soovitatav on jälgida vereseerumi digoksiinisisaldust.

### *Diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid*

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

#### *Teised MSPVA-d ja glükokortikosteroidid*

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

#### *Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid*

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

#### *Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)*

Süsteemsete MSPVA-de, sh diklofenaki ja SSRI-de samaaegne manustamine võib suurendada seedetrakti verejooksu tekkeriski (vt lõik 4.4).

#### *Diabeediravimid*

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

#### *Metotreksaat*

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

#### *Tsüklosporiin*

Sarnaselt teiste MSPVA-dega mõjutab diklofenak renaalset prostaglandiini ja võib seetõttu suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust. Diklofenaki annus patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi tsüklosporiiniga, peab olema väiksem.

#### *Antibakteriaalsed kinoloonid*

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

#### *Fenütoiin*

Samaaegsel ravil fenütoiini ja diklofenakiga on soovitatav kontrollida vereplasma fenütoiinisaldust, sest fenütoiini süsteemne saadavus tõenäoliselt suureneb.

#### *Kolestipool ja kolestüramiin*

Need ravimid võivad aeglustada või vähendada diklofenaki imendumist. Seetõttu soovitatakse diklofenakki manustada vähemalt üks tund enne või 4...6 tundi pärast kolestipooli ja kolestüramiini manustamist.

#### *Tugevatoimelised CYP2C9 inhibiitorid*

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

### *Südameglükosiidid*

MSPVA-de ja südameglükosiidide samaaegne kasutamine võib süvendada südamepuudulikkust, vähendada glomerulaarfiltratsiooni ja suurendada glükosiidide sisaldust vereplasmas.

### *Mifepristoon*

MSPVA-sid ei tohi kasutada 8...12 päeva pärast mifepristooni manustamist, sest MSPVA-d võivad vähendada mifepristooni toimet.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

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

Loomadel on prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite manustamise tulemuseks implantatsioonieelse ja -järgse lootekao ning embrüo-loote suremuse tõus. Lisaks on prostaglandiini sünteesi inhibiitorite manustamisel loomadele tiinuse organogeneesi perioodis täheldatud erinevate väärarendite (sh kardiovaskulaarsete) tekkesageduse tõusu.

Raseduse esimeses ja teises trimestris ei ole Olfen Depocaps'i manustamine lubatud, välja arvatud juhtudel, kui selline vajadus on selgelt põhjendatud. Diklofenaki manustamisel rasestuda soovivale naisele või raseduse esimesel ja teisel trimestril peab ravimi annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Raseduse kolmandas trimestris võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootele:

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

emale ja vastsündinule raseduse lõpus:

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

Seetõttu on diklofenak raseduse kolmandas trimestris vastunäidustatud.

### Imetamine

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

### Fertiilsus

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib diklofenak kahjustada naise viljakust ning seda ei soovitata naistele, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on probleeme rasestumisega või kellele tehakse viljatuseuringuid, tuleks kaaluda ravi katkestamist diklofenakiga .

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Patsiendid, kellel Olfen Depocaps'i kasutamise ajal tekivad nägemishäired, pööratud tunne, vertiigo, unisus või muud kesknärvisüsteemi häired, ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud kokkuleppelise sagedusjaotuse alusel rühmadena, sageduse vähenemise järjekorras: väga sage (>1/10), sage (>1/100 <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 <1/100), harv (>1/10000 <1/1000), väga harv (<1/10000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Lühi- ja pikaajalisel kasutamisel on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga harv	Trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia (sh hemolüütiline ja aplastiline aneemia), agranulotsütoos.
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Ülitundlikkus, anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid (sh hüpotensioon ja šokk).
Väga harv	angioneurootiline ödeem (sh näoturse).
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Väga harv	Desorientatsioon, depressioon, unetus, hirmunenäod, ärritatus, psühhootilised häired.
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Peavalu, pööratud tunne.
Harv	Unisus
Väga harv	Paresteesia, mäluhäired, krampid, ärevus, treemor, aseptiline meningiit, maitsetundlikkuse häired, tserebrovaskulaarne tüsistus.
<b>Silma kahjustused</b>	
Väga harv	Nägemishäired, ähmane nägemine, kahelinägemine.
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Sage	Vertiigo
Väga harv	Tinnitus, kuulmiskahjustus
<b>Südame häired</b>	
Väga harv	Palpitatsioonid, valu rindkeres, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt.
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Väga harv	Hüpertensioon, vaskuliit.
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Harv	Astma (sh düspnoe).
Väga harv	Pneumoniit.
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Iiveldus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu, kõhupuhitus, anoreksia.
Harv	Gastriit, seedetrakti verejooks, veriokse, veriroe, verine kõhulahtisus, seedetrakti haavand (veritsuse, perforatsiooniga või ilma, mõnikord letaalne).
Väga harv	Koliit (sh hemorraagiline koliit ning haavandilise koliidi või Crohni tõve ägenemine), kõhukinnisus, stomatiit (sh haavandiline stomatiit), glossiit, söögitoru kahjustus, membraanitaolised soolestriktuurid, pankreatiit.
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Sage	Transaminaaside aktiivsuse tõus
Harv	Hepatiit, maksakahjustus
Väga harv	Fulminantne hepatiit, maks nekroos, maksapuudulikkus.
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Nahalööve.
Harv	Urtikaaria.
Väga harv	Bulloosne lööve, ekseem, erüteem, multiformne erüteem, Stevens-Johnson'i sündroom, epidermise nekrolüüs (Lyell'i sündroom), eksfoliatiivne dermatiit, juuste väljalangemine, valgustundlikkus reaktsioon, purpur, allergiline purpur, sügelus.
Teadmata	Spontaanne hematoom.

<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Väga harv	Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria, nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom, neerude papillinekroos.
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Harv	Tursed.

Kliiniline uuring ja epidemiloolised andmed näitavad järjekindlalt diklofenaki kasutamisega seotud arteriaalsete trombootiliste tüsistuste (nt südamelihaseinfarkt või insult) suurenenud riski, eriti suure annuse (150 mg ööpäevas) ja pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.3 ja 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 tüüpiline kliiniline pilt puudub.

Üleannustamisel võivad tekkida järgmised sümptomid: oksendamine, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, pööritustunne, tinnitus või krampid. Raske mürgistuse korral võivad tekkida äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus.

### Ravivõtted

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

Forsseeritud diureesist, dialüüsist või hemosorptsioonist on eeldatavasti vähe abi MSPVA-de, sh diklofenaki elimineerimiseks nende suure valkudega seonduvuse ja ulatusliku metabolismi tõttu. Potentsiaalselt toksilise annuse manustamise järel võib kaaluda aktiivsöe kasutamist ja pärast võimaliku eluohtliku annuse manustamist mao tühjendamist (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.

Olfen Depocaps sisaldab diklofenaki naatriumsoola, mittesteroidset ainet, millel on väljendunud antireumaatiline, põletikuvastane, valuvaigistav ja palavikuvastane toime. Toime põhineb arvatavasti prostaglandiinide sünteesi pärssimisel, mida on tõestatud eksperimenaalselt. Prostaglandiinidel on oluline roll põletiku, valu ja palaviku tekkes.

Diklofenaknaatrium ei pärsi proteoglykaanide biosünteesi kõhres *in vitro* kontsentratsioonide korral, mis on samaväärsed inimestel saavutatavatega.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Diklofenak imendub kapslist täielikult. Toimeaine aeglasema imendumise tõttu on maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas madalam kui tavapäraste ravimvormide korral. Toimeaine kontsentratsioon veres püsib aga kauem ning on mõõdetav veel mitu tundi pärast manustamist. Kui kapsel võetakse söögi ajal või pärast seda, algab imendumine hiljem kui tühja kõhuga manustamisel,



kuid see ei vähenda siiski imendunud toimeaine kogust. Pärast 100 mg diklofenakki sisaldava kapsli manustamist saabub keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (0,43 µg/ml (1,35 µmol/l)) ligikaudu 3,5 tunni pärast.

### Jaotumine

Ligikaudu 99,7% diklofenakist seondub vereseerumi valkudega, peamiselt albumiiniga (99,4%). Diklofenaki keskmine jaotusmaht on arvestuslikult 0,12...0,17 l/kg. Terapeutiline kontsentratsioon vereplasmas on 0,7...2 µg/ml.

Korduv manustamine kineetikat ei muuda. Soovitatud manustamisintervalli järgimisel kumulatsiooni ei toimu.

Diklofenak imendub sünoviaalvedelikku, kus maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse 2...4 tundi hiljem kui vereplasmas. Eliminatsiooni poolväärtusaeg sünoviaalvedelikust on 3...6 tundi. Kaks tundi pärast maksimaalse kontsentratsiooni saavutamist vereplasmas on toimeaine kontsentratsioon sünoviaalvedelikus juba kõrgem kui vereplasmas ja püsib kõrgemana kuni 12 tundi.

### Biotransformatsioon

Ligikaudu pool manustatud toimeainest metaboliseerub maksa esmasel läbimisel. Seetõttu on kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suukaudse või rektaalse manustamise järgselt ligikaudu poole väiksem kui sama annuse parenteraalsel manustamisel.

Diklofenaki biotransformatsioon toimub osaliselt intaktse molekuli glükuronidatsiooni teel, kuid peamiselt üksik- ja multihüdroksüleerumise ning metoksüleerumise teel, mille tulemuseks on mitmed fenoolmetaboliidid (3'-hüdroksü-, 4'-hüdroksü-, 5-hüdroksü-, 4',5-dihüdroksü- ja 3'-hüdroksü-4'-metoksü-diklofenak), millest enamik konjugeeritakse glükuroniidkonjugaatideks. Neist kaks fenoolmetaboliiti on bioloogiliselt aktiivsed, kuid palju vähemal määral kui diklofenak.

### Eritumine

Diklofenaki süsteemne plasmakliirens on  $263 \pm 56$  ml/min (keskmine  $\pm$  SD). Terminaalne poolväärtusaeg on 1...2 tundi. Neljal metaboliidil, millest kaks on aktiivsed, on samuti lühike poolväärtusaeg: 1...3 tundi. Inaktiivse metaboliidi - 3'-hüdroksü-4'-metoksü-diklofenaki - poolväärtusaeg vereplasmas on oluliselt pikem. Ligikaudu 60% manustatud annusest eritub neerude kaudu metaboliitidena, vähem kui 1% muutumatul kujul. Ülejäänud osa annusest eritub metaboliitidena sapiga kaudu väljaheites.

### Kineetika kliinilistes eriolukordades

#### Eakad patsiendid

Patsiendi vanus ei mõjuta oluliselt diklofenaki imendumist, metabolismi ega eliminatsiooni.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Kahjustatud neerutalitlusega patsientidel ei täheldatud tavalise annustamisskeemi järgmisel üksikannuse kineetika põhjal toimeaine suurenenud eritumist muutumatul kujul. Kui kreatiniini kliirens on vähem kui 10 ml/min, on hüdroksümetaboliitide teoreetiline püsikontsentratsioon ligikaudu neli korda suurem kui tervetel. Sellele vaatamata erituvad metaboliidid lõpuks sapi kaudu.

#### Maksahaigusega patsiendid

Kahjustatud maksatalitlusega (krooniline hepatiit, dekompenseerimata tsirroos) patsientidel on diklofenaki kineetika ja metabolism sarnased maksahaiguseteta patsientide omaga.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Asjakohane teave diklofenaki ohutuse kohta on ravimi omaduste kokkuvõtte teistes peatükkides.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalne tselluloos

Mikrokristalne tselluloos ja karmelloosnaatrium

Glütserüültrimüristaat

Titaandioksiid (E171)

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) dispersioon 30% (Eudragit RS 30 D)

Trietüültsitraat

Hüdreeritud ränidioksiid

#### Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Must raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Erütrosiin (E127)

#### Märgistustint

Šellakglasuur 47,5% (22% estritena)

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool (E1520)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Kapslid on pakitud PVC/PE/PVDC/alumiiniumfooliumi blisterribadesse.

Pakendis on 20 kapslit.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mepha Lda.

Lagoas Park,

2740-298 Porto Salvo,

Portugal

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

274599

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

27.08.1999 /28.02.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014