

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eeze 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg diklofenaakkikaliumia.

Apuaineet:

Yksi tabletti sisältää 27,2 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti (halkaisija 6 mm). Tabletissa on yhdellä puolella merkintä "A" sekä toisella puolella "25".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Akuutit kiputilat aikuisilla, kuten päänsärky (myös ajoittaiset migreenikohtaukset), hammassärky, nivel- tai lihaskipu, selkäkipu ja primaarinen dysmenorrea.

Korva-, nenä- tai nielutulehdukseen (kuten faryngotonsilliittiin tai otiittiin) liittyvän kivun oireenmukainen lyhytaikaishoito lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.4).

Akuutin kivun oireenmukainen lyhytaikaishoito pienen leikkauksen jälkeen lapsilla ja nuorilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa pienimmällä tehokkaalla annoksella. Annosta voidaan tämän jälkeen muuttaa hoitovasteen ja mahdollisten haittavaikutusten mukaisesti. Pitkäaikaishoidossa tulee pyrkiä pienten annosten käyttämiseen. Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

*Aikuiset ja yli 16-vuotiaat nuoret:*

*Migreeni:* Aluksi 50 mg kohtauksen ensimmäisten merkkien alkaessa. Tämän jälkeen otetaan vielä 50 mg, jos oireet eivät lieydy 2 tunnin kuluessa. Tämän jälkeen lääkettä voidaan ottaa 4–6 tunnin välein. Suurin sallittu vuorokausiannos on 150 mg.

*Muu kipu:* 25–50 mg 4–6 tunnin välein tarpeen mukaan. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 150 mg.

Diklofenaakin imeytyminen hidastuu, jos Eeze otetaan ruoan kanssa. Tablettien ottaminen ruoan kanssa tai heti aterian jälkeen ei ole suositeltavaa.

*Maksan tai munuaisten vajaatoiminta:*

Annostuksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Diklofenaakki on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea

maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Potilaita, joilla on keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti. Tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

#### *Iäkkäät potilaat:*

Hoidossa tulee pyrkiä käyttämään pienintä tehokasta annosta (ks. kohta 4.4).

#### *Lapset ja nuoret:*

Vähintään 9-vuotiailla lapsilla (paino vähintään 35 kg) ja nuorilla annos on enintään 2 mg/kg/vrk jaettuna 3 annokseen kivun vaikeusasteesta riippuen.

<i>Paino (vastaava ikä)</i>	<i>Lääkemuoto</i>	<i>Kerta-annos</i>	<i>Enimmäisvuorokausiannos</i>
35–44 kg (9–11 v)	25 mg tabletti	25 mg	25 mg x 3
45–55 kg (12–16 v)	25 mg tabletti	25 mg	25 mg x 3–4

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
  - Aktiivinen maha-suolikanavan haavauma, verenvuoto tai perforaatio.
  - Aiemmin sairastettu, NSAID-lääkkeiden käyttöön liittynyt ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio. Aktiivinen tai aiemmin sairastettu uusiutuva peptinen haava/verenvuoto (vähintään kaksi varmistettua erillistä haava- tai vuotoepisodia)
  - Maksaporfyria.
  - Verenvuototaipumusta suurettavat tilat.
  - Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).
  - Vaikea maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) tavoin myös diklofenaakin käyttö on vasta-aiheista, jos asetyylisalisyylihappo tai muut NSAID-lääkkeet aiheuttavat potilaalle astmakohtauksia, nokkosihottumaa tai akuuttia nuhaa.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Yleistä*

Annoksen ja vakavien ruoansulatuskanavan häirtävaikutusten välillä on selkeä yhteys. Lääkkeen häirtävaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Diklofenaakkia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit, sillä synergiahyödyistä ja mahdollisista additiivisista häirtävaikutuksista ei ole näyttöä.

Iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta tavanomaisista lääketieteellisistä syistä. Pienintä tehokasta annosta suositellaan käytettäväksi etenkin heikkokuntoisilla iäkkäillä potilailla ja pienipainoisilla.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, allergisia reaktioita (mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktistyyppiset reaktiot) voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa myös diklofenaakin käytön yhteydessä ilman aiempaa altistusta lääkkeelle. Muiden tulehduskipulääkkeiden tapaan diklofenaakki saattaa peittää infektion oireet ja löydökset farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi.

Eeze sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Minkä tahansa lääketypin särkylääkkeiden pitkäaikainen käyttö päänsäryn hoitoon voi pahentaa päänsärkyä. Jos näin tapahtuu tai epäillään tapahtuneen, hoito tulee lopettaa. Lääkepäänsärkyä tulee epäillä, jos potilaalla on toistuvaa tai päivittäistä päänsärkyä päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen vuoksi).

Vesirokko voi joskus poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudosten infektiokomplikaatioita. Mahdollisuutta, että NSAID-lääkkeet edistävät osaltaan näiden infektioiden pahenemista, ei voida toistaiseksi sulkea pois. Eezen käyttöä tulisikin välttää, jos potilaalla on vesirokko.

Potilaita tulee seurata huolellisesti diklofenaakkihoidon aikana, jos heillä on ruoansulatuskanavan vaivoja tai anamneesissa ruoansulatuskanavan haavaumaan, verenvuotoon tai perforaatioon viittaavia oireita (ks. kohta 4.8) tai jos heillä on colitis ulcerosa, Crohnin tauti, maksan vajaatoiminta, LED, hematopoeesin tai veren hyytymisen häiriöitä.

Potilaita tulee seurata yliannostuksen varalta, jos he käyttävät suun kautta otettavia antikoagulantteja tai diabeteslääkkeitä samanaikaisesti diklofenaakin kanssa. Antikoagulanttien hoitovaikutuksen säilyminen tulee tarkistaa laboratoriotarkastuksella. Yksittäistapauksissa on ilmoitettu hypoglykemiaa ja hyperglykeemisiä reaktioita, jotka ovat vaatineet diabeteslääkkeen annoksen muuttamista.

Tulehduskipulääkkeet voivat estää diureettien virtsaneritystä lisäävää vaikutusta ja voimistaa niiden kaliumia säästävää vaikutusta, joten seerumin kaliumarvot tulee tarkistaa.

Perussairaus on hoidettava asianmukaisesti tavanomaisella mikrobilääkityksellä lapsilla ja nuorilla, joilla on korva-, nenä- tai nielutulehdukseen liittyvää kipua. Pelkkä kuume ilman tulehdussellista komponenttia ei ole käyttöaihe.

#### *Vaikutukset ruoansulatuskanavaan*

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden (myös diklofenaakin) käytön yhteydessä on ilmoitettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia ja perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Niitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana riippumatta siitä, onko potilaalla ennako-oireita tai onko hänellä ollut aiempia vakavia ruoansulatuskanavan tapahtumia. Seuraukset ovat yleensä vakavampia iäkkäillä potilailla. Jos diklofenaakkihoitoa saavalla potilaalla esiintyy ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, lääkitys on lopetettava.

Tarkka seuranta on tarpeen diklofenaakia käytettäessä, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava etenkin määrättäessä diklofenaakia potilaille, joilla on ruoansulatuskanavan häiriöihin viittaavia oireita tai joilla on ollut ruoansulatuskanavan haavaumaan, verenvuotoon tai perforaatioon viittaavia oireita (ks. kohta 4.8). Ruoansulatuskanavan verenvuodon riski suurenee, jos potilas käyttää suuria tulehduskipulääkeannoksia tai hänellä on aiemmin ollut haavaumia, etenkin, jos haavauman komplikaationa on esiintynyt verenvuotoa tai perforaatio. Iäkkäillä potilailla tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien haittavaikutusten esiintymistiheys on tavallista suurempi. Tämä koskee etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatioita, jotka saattavat johtaa kuolemaan.

Jos potilaalla on aiemmin ollut haavaumia, etenkin, jos haavauman komplikaationa on esiintynyt verenvuotoa tai perforaatio, hoidossa on käytettävä sekä aloitus- että ylläpitoannoksena pienintä tehokasta annosta ruoansulatuskanavan haittojen riskin pienentämiseksi. Sama koskee myös iäkkäitä potilaita.

Näillä potilailla on harkittava suojaavien lääkkeiden (kuten protonipumpun estäjien tai misoprostolin) käyttöä, kuten myös potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka saattaa suurentaa ruoansulatuskanavan haittojen riskiä.

Jos potilaalla on esiintynyt aiemmin ruoansulatuskanavan haittoja, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta). Tämä koskee

etenkin iäkkäitä potilaita. Varovaisuus on suositeltavaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten systeemisiä kortikosteroideja, antikoagulantteja, verihiihtaleiden aggregaatiota estäviä lääkeaineita tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (ks. kohta 4.5).

Potilaan tilaa on seurattava tarkasti ja varovaisuutta on noudatettava myös, jos potilaalla on haavainen paksusuolitulehdus tai Crohnin tauti, sillä kyseiset tilat saattavat vaikeutua (ks. kohta 4.8).

Kuten muitakin kipulääkkeitä käytettäessä, toistuva kipulääkkeiden käyttö akuutin vatsakivun lievittämiseksi saattaa muuttaa mahdollisten komplikaatioiden kuten perforaation oirekuvaa tai piilottaa komplikaatioiden oireet.

#### *Vaikutukset maksaan*

Tarkka seuranta on tarpeen, jos diklofenaakkia määrätään maksan vajaatoimintapotilaille, sillä vajaatoiminta saattaa vaikeutua.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön, myös diklofenaakin käyttöön voi liittyä yhden tai useamman maksaentsyymiarvon suurenemista. Pitkäaikaisen diklofenaakkihoidon aikana maksan toimintaa on varmuuden vuoksi seurattava säännöllisesti. Diklofenaakkihoidon lopetettavana, jos maksan toimintakoearvojen poikkeavuus jatkuu tai pahenee tai jos potilaalla ilmenee maksasairaudeen kliinisiä oireita tai löydöksiä tai muita oireita (esim. eosinofilia, ihottuma). Diklofenaakin käytön yhteydessä saattaa esiintyä hepatiittia ilman ennako-oireita.

Varovaisuus on tarpeen, jos diklofenaakkia käytetään maksaporfyriapotilaille, sillä se saattaa laukaista kohtauksen.

#### *Vaikutukset munuaisiin*

Tulehduskipulääkkeiden (myös diklofenaakin) käytön yhteydessä on ilmoitettu nesteretentiota ja turvotusta. Tästä syystä erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäillä potilailla ja jos potilaalla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta tai anamneesissa hypertensiota, jos potilas saa samanaikaisesti diureetteja tai lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa merkittävästi munuaistoimintaan, ja jos potilaalla on jostakin syystä huomattava solunulkoisen nestevajaus, esim. ennen suurta leikkausta tai sen jälkeen (ks. kohta 4.3). Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa varmuuden vuoksi diklofenaakkia käytettäessä. Hoidon päätyttyä arvot palautuvat yleensä hoitoa edeltävälle tasolle.

#### *Vaikutukset ihoon*

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvoin vakavia ihoreaktioita, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, esimerkiksi eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alkuvaiheissa, ja reaktio kehittyy useimmissa tapauksissa ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eeze-valmisteen käyttö tulee lopettaa heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

#### *Vaikutukset sydänverisuoniin ja aivoverisuoniin*

Jos potilaalla on anamneesissa verenpainetauti ja/tai lievä tai keskivaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, häntä tulee seurata ja ohjeistaa asianmukaisesti, sillä NSAID-hoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteen kertymistä ja turvotusta..

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/vaikeahoitoista verenpainetauti, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön saattaa liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa riskin suurenemiseen pieniannoksisen diklofenaakkihoidon yhteydessä.

### *Hematologiset vaikutukset*

Verenkuvan seuranta on suositeltavaa pitkäaikaisen diklofenaakkihoidon yhteydessä, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tapaan diklofenaakki saattaa väliaikaisesti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Potilaita, joilla on hemostaasihäiriöitä, on seurattava tarkoin.

### *Aiemmin todettu astma*

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat reaktiot kuten astman paheneminen (nk. särkylääkeyliherkkyys/särkylääkeastma), angioedeema tai nokkosihottuma ovat yleisempiä potilailla, joilla on astma, allerginen kausinuha, nenän limakalvojen turvotusta (nenäpolyppejä), keuhkohtaumatauti tai krooninen hengitystieinfektio (etenkin, jos siihen liittyy allergisen nuhan kaltaisia oireita). Tästä syystä kyseisillä potilailla on noudatettava erityistä varovaisuutta (valmius hätätoimenpiteisiin). Tämä koskee myös potilaita, jotka ovat allergisia muille aineille, oireina esim. ihoreaktiot, kutina tai nokkosihottuma.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*Verihiutaleiden toimintaa estävät lääkeaineet:* Tulehduskipulääkkeet estävät verihiutaleiden aggregaatiota ja vaurioittavat ruoansulatuskanavan limakalvoa.

*Antikoagulantit:* Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa antikoagulanttien kuten varfariinin vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Diklofenaakki voi estää varfariinin metaboliaa ja suurentaa näin varfariinin pitoisuuksia plasmassa. Verenvuotoriski suurenee, jos antikoagulantteja ja diklofenaakkia käytetään samanaikaisesti. Tulehduskipulääkkeiden ja antikoagulanttien samanaikainen anto aiheuttaa vakavan riskin sille, että potilaalle kehittyy vuotava mahahaava. Näiden potilaiden tarkka seuranta on siis suositeltavaa.

*Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet):* Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

*Hepariini (parenteraalinen käyttö):* Suurentunut verenvuotoriski (verihiutaleiden toiminta estyy, ja tulehduskipulääkkeiden ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset lisääntyvät).

*Pentoksifylliini:* Suurentunut verenvuotoriski: tavallista tarkempi kliininen seuranta ja verenvuotoaikojen seuranta on suositeltavaa.

*Tsidovudiini:* Suurentunut verenvuotoriski (veren kertyminen niveleen ja verenpurkaumat) HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla.

*Diureetit ja verenpainelääkkeet:* Muiden NSAID-lääkkeiden tavoin myös diklofenaakki voi heikentää samanaikaisesti käytettyjen diureettien tai verenpainelääkkeiden (esim. beetasalpaajien tai angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien) verenpainetta alentavaa vaikutusta. Siksi tämän lääkeyhdistelmän käyttö vaatii varovaisuutta, ja potilaiden, etenkin iäkkäiden potilaiden, verenpainetta tulee seurata säännöllisesti. Potilaan riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia, ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita kun lääkkeiden samanaikainen käyttö on aloitettu, ja sen jälkeen säännöllisesti. Tämä koskee erityisesti diureetteja ja ACE:n estäjiä suurentuneen munuaistoksisuuden riskin takia. Kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin kaliumarvoja, joten ne tulee määrittää säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

*Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:* Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja verenpainelääkkeiden tehoa. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa, akuutin (yleensä korjautuvan) munuaisten vajaatoiminnan riski voi suurentua joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (esim. nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat). Tästä syystä yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta etenkin iäkkäiden potilaiden kohdalla. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia, ja munuaistoiminnan

seurantaa tulee harkita lääkeyhdistelmän käytön aloittamisen jälkeen ja säännöllisin väliajoin tämän jälkeen.

*Muut tulehduskipulääkkeet:* Muiden tulehduskipulääkkeiden samanaikaista systeemistä käyttöä tulee yleisesti ottaen välttää, sillä haittavaikutusriski suurenee.

*Kinolonit:* Kinolonien ja tulehduskipulääkkeiden yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa kouristuksia. Niitä voi esiintyä, vaikka potilaalla ei olisikaan aiemmin ollut epilepsiaa tai kouristuksia. Tästä syystä on noudatettava varovaisuutta, jos tulehduskipulääkitystä saavan potilaan kohdalla harkitaan myös kinolonien käyttöä.

*Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet:* Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että diklofenaakkia voidaan käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa, sillä se ei vaikuta niiden kliiniseen tehoon. Diklofenaakkihoidon aikana on kuitenkin ilmoitettu yksittäisiä hypoglykemia- ja hyperglykemia- tapauksia, jotka ovat vaatineet diabeteslääkkeen annoksen muuttamista. Siksi näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön aikana suositellaan varmuuden vuoksi verensokeriarvojen seurantaa.

*Kortikosteroidit:* Diklofenaakin ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi lisätä ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

*Metotreksaatti:* Diklofenaakki voi estää metotreksaatin eliminaatiota munuaistubulusten kautta ja suurentaa näin metotreksaattipitoisuuksia. Varovaisuus on suositeltavaa, kun tulehduskipulääkkeitä (kuten diklofenaakkia) annetaan alle 24 tuntia ennen metotreksaattihoitoa tai alle 24 tuntia sen jälkeen, sillä veren metotreksaattipitoisuus saattaa suurentua ja metotreksaatin toksisuus lisääntyä.

*Litium:* Diklofenaakki pienentää litiumin munuaispuhdistumaa noin 20 % ja suurentaa näin litiumin pitoisuuksia seerumissa. Litiumannoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Yhdistelmän käyttöä tulee välttää, ellei seerumin litiumpitoisuuksia voida seurata tihein väliajoin diklofenaakkihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

*Siklosporiini ja takrolimuusi:* Diklofenaakin ja siklosporiinin samanaikaisen käytön yhteydessä (niveleuremapotilailla) on havaittu melko usein munuaistoksisuutta (seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) ja verenpaineen nousua. Diklofenaakin ja takrolimuusin samanaikaiseen käyttöön liittyy todennäköisesti samanlainen riski. Lisäksi diklofenaakin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui, kun potilaille annettiin diklofenaakkihoidon aikana kerta-annos siklosporiinia. Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Jos yhdistelmää käytetään, diklofenaakkiannos tulee puolittaa.

*Digoksiini:* Terveillä koehenkilöillä tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat, että diklofenaakin anto digoksiinihoidon aikana suurentaa plasman digoksiinipitoisuutta. Diklofenaakki voi suurentaa samanaikaisesti käytetyn digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Seerumin digoksiiniarvojen seurantaa suositellaan.

*Fenytoiini:* Fenytoiinin ja diklofenaakin samanaikaisen käytön yhteydessä plasman fenytoiinipitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, sillä fenytoiinialtistuksen lisääntyminen on todennäköistä.

*Kolestipoli ja kolestyramiini:* Nämä lääkeaineet voivat hidastaa tai vähentää diklofenaakin imeytymistä. Tästä syystä diklofenaakki on suositeltavaa antaa vähintään tuntia ennen kolestipolin/kolestyramiinin antoa tai vähintään 4–6 tuntia sen jälkeen.

*CYP2C9:n toimintaa estävät tai indusoivat lääkkeet:* CYP2C9-entsyymi katalysoi diklofenaakin metaboliaa. Tämän entsyymin toimintaa estävien lääkkeiden (kuten flukonatsolin, sulfiinipyratsonin ja vorikonatsolin) samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti diklofenaakin pitoisuutta plasmassa. CYP2C9:n toimintaa indusoivat lääkeaineet (kuten rifampisiini, karbamatsepiini ja barbituraatit) voivat puolestaan pienentää diklofenaakin pitoisuuden plasmassa hoidon kannalta riittämättömäksi. CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituvat diatsepaami suurentaa diklofenaakin pitoisuutta plasmassa

50–100 %. CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituva vorikonatsoli suurentaa diklofenaakin (50 mg:n kerta-annos) C<sub>max</sub>-arvoa 114 % ja AUC-arvoa 78 %. NSAID-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Diklofenaakin imeytyminen hidastuu, jos se otetaan ruoan kanssa. Tästä syystä tablettien ottaminen ruoan kanssa tai heti aterian jälkeen ei ole suositeltavaa.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesiä estävän aineen käyttö alkuraskauden aikana suurentaa keskenmenoriskiä sekä sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin eli mahahalkion riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 %:sta noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston myötä. Prostaglandiinisynteesiä estävän aineen käytön on osoitettu lisäävän eläinalkioiden kuolemia sekä ennen kohdun limakalvoon kiinnittymistä että sen jälkeen sekä lisäävän eläinten alkio- ja sikiökuolemia. Lisäksi eri epämuodostumien (myös sydän- ja verisuoniepämuodostumien) esiintymistiheyden on ilmoitettu suurentuneen eläimillä, jotka saivat prostaglandiinisynteesiä estävää ainetta organogeneesin aikana. Diklofenaakkia ei tule käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää diklofenaakkia yrittäessään tulla raskaaksi tai ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana, annoksen tulee olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat aiheuttaa sikiölle

- kardiopulmonaarista toksisuutta (valtimotiehyen ennenaikaista sulkeutumista ja pulmonaalista hypertensiota);
- munuaistoiminnan häiriöitä, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi, jonka yhteydessä esiintyy lapsiveden niukkuutta (oligohydramnion).

Ne voivat myös aiheuttaa äidille ja vastasyntyneelle raskauden lopussa

- mahdollista verenvuotoajan pitenemistä (verihituleiden aggregaation heikentyminen, jota voi esiintyä jo hyvin pienten annosten jälkeen);
- kohdun supistusten estymistä, mikä voi viivyttää tai pidentää synnytystä.

Tästä syystä diklofenaakki on vasta-aiheista kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

##### *Imetys*

Muiden tulehduskipulääkkeiden tapaan pieniä määriä diklofenaakkia kulkeutuu rintamaitoon. Tästä syystä diklofenaakkia ei saa käyttää imetyksen aikana lapseen kohdistuvien haittavaikutusten välttämiseksi.

##### *Hedelmällisyys*

Muiden tulehduskipulääkkeiden tapaan diklofenaakki saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä, eikä sen käyttöä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Diklofenaakin käytön lopettamista tulee harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaan ei pidä ajaa eikä käyttää koneita, jos hänellä on näköhäiriöitä, huimausta, kierto- tai huimausta, uneliaisuutta tai muita keskushermosto-oireita diklofenaakkihoidon aikana.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Noin 10 %:lla potilaista voi esiintyä hoidon alussa ruoansulatuskanavan vaivoja. Nämä haittavaikutukset lieviytyvät yleensä muutaman päivän kuluttua, vaikka hoitoa jatkettaisiinkin.

Peptiset haavaumat, perforaatiot ja ruoansulatuskanavan verenvuodot ovat mahdollisia ja saattavat joskus johtaa kuolemaan, erityisesti iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Tällaisia ongelmia voi esiintyä milloin tahansa ja riippumatta siitä, esiintyykö potilaalla varoittavia oireita tai onko hänellä aiemmin ollut tällaisia sairauksia.

Diklofenaakki estää tilapäisesti verihituleiden aggregaatiota, mikä voi suurentaa verenvuotoriskiä potilailla, joilla on jokin verenvuotoa aiheuttava tila.

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Poikkeustapauksissa on esiintynyt vakavia ihon ja pehmytkudosten infektiokomplikaatioita vesirokon aikana.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavien määritelmien mukaisesti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ).

Seuraava haittavaikutusluettelo sisältää sekä lyhyt- että pitkäaikaisen hoidon yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset.

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin harvinaiset	Trombosytopenia, leukopenia, anemia (mukaan lukien hemolyyttinen ja aplastinen anemia), agranulosytoosi.
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinaiset	Yliherkkyys, anafylaktiset ja anafylaktistyyppiset reaktiot (mukaan lukien hypotensio ja sokki).
Hyvin harvinaiset	Angioedeema (mukaan lukien kasvojen turvotus).
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Hyvin harvinaiset	Ajan ja paikan tajun heikkeneminen, masentuneisuus, unettomuus, painajaiset, ärtyneisyys, psykoottiset häiriöt.
<b>Hermosto</b>	
Yleiset	Päänsärky, huimaus.
Harvinaiset	Uneliaisuus, tontohäiriöt.
Hyvin harvinaiset	Parestesiat, muistihäiriöt, kouristukset, ahdistuneisuus, vapina, aseptinen meningiitti, makuaistin häiriöt, aivoverisuonitapahtumat.
<b>Silmät</b>	
Hyvin harvinaiset	Näköhäiriöt, näön hämärtyminen, kaksoiskuvat.
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleiset	Kiertohuimaus.
Hyvin harvinaiset	Tinnitus, kuulon heikkeneminen.
<b>Sydän</b>	
Hyvin harvinaiset	Sydämentykytys, rintakipu, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti.
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin harvinaiset	Hypertensio, vaskuliitti.
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinaiset	Bronkospasmi.
Harvinaiset	Astma (mukaan lukien hengenahdistus).



Mahdollisesti toksisen yliannostuksen jälkeen voidaan harkita lääkehiilen käyttöä ja mahan tyhjennystä (esim. oksennuttamista, mahahuuhtelua) mahdollisesti henkeä uhkaavan yliannostuksen jälkeen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ATC-koodi: M01AB05

Eeze sisältää diklofenaakin kaliumsuolaa. Diklofenaakki on steroideihin kuulumaton yhdiste, joka lievittää tulehdusta, kipua ja kuumetta. Kokeet ovat osoittaneet, että lääkkeen vaikutusmekanismi perustuu suuressa määrin prostaglandiinisynteesin estoon. Prostaglandiineilla on suuri vaikutus tulehdukseen, kipuun ja kuumeeseen. Tästä syystä diklofenaakki estää myös verihiutaleiden aggregaatiota. Diklofenaakki lievittää tulehdusta ja kipua reumatautien yhteydessä, mikä ilmenee kliinisesti tiettyjen oireiden kuten lepo- ja liikekipun, aamujäykkyyden ja nivelturvotuksen lievittymisenä. Nämä vaikutukset parantavat myös potilaan toimintakykyä. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että diklofenaakki lievittää kipua ja pienentää verenvuotomäärää potilailla, joilla on primaarinen dysmenorrea. Diklofenaakki estää prostaglandiinisynteesiä munuaisissa. Vaikutus ei ole merkitsevä, jos potilaan munuaistoiminta on normaalia. Jos potilaalla kuitenkin on krooninen munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta tai jokin plasmavolyymiin vaikuttava tila, prostaglandiinisynteesin esto voi johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, nesteen kertymiseen elimistöön ja sydämen vajaatoimintaan (ks. kohta 4.3).

Kliininen kokemus diklofenaakin käytöstä lastenreumapotilailla on rajallista. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 2 viikkoa kestäneessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa diklofenaakin (2–3 mg/kg/vrk) tehoa ja turvallisuutta verrattiin asetyylisalisyylihappoon (ASA, 50–100 mg/kg/vrk) ja lumelääkkeeseen 3–15-vuotiailla lapsilla, joilla oli lastenreuma. Kussakin ryhmässä oli 15 potilasta. Yleisarvioinnissa todettiin potilaan tilan parantuneen 11 diklofenaakkiryhmän potilaalla 15:stä, 6 ASA-ryhmän potilaalla 12:sta ja 4 lumeryhmän potilaalla 15:stä. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,05$ ). Aristavien nivelten määrä pieneni diklofenaakki- ja ASA-ryhmissä, mutta suureni lumeryhmässä. Toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 6 viikkoa kestäneessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa diklofenaakin (2–3 mg/kg/vrk,  $n = 22$ ) teho oli verrattavissa indometasiiniin (2–3 mg/kg/vrk,  $n = 23$ ) tehoon 4–15-vuotiailla lastenreumapotilailla.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### *Imeytyminen*

Kun 50 mg tabletti otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuus (noin 1 mikrog/ml eli noin 4 mikromoolia/l) saavutetaan 20–60 minuutin kuluttua tabletin ottamisesta. Diklofenaakin imeytyminen hidastuu, jos tabletti otetaan ruoan kanssa.

#### *Jakautuminen*

Diklofenaakki sitoutuu 99,7-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin (99,4 %). Diklofenaakin huippupitoisuus nivelnesteessä saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua plasman huippupitoisuuden saavuttamisesta. Aineen puoliintumisaika nivelnesteessä on 3–6 tuntia. Vaikuttavan aineen pitoisuus nivelnesteessä nousee 4–6 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suuremmaksi kuin sen pitoisuus plasmassa ja pysyy plasman pitoisuutta suurempana jopa 12 tunnin ajan.

#### *Biotransformaatio*

Diklofenaakin biotransformaatio perustuu yksin- ja moninkertaiseen hydroksylaatioon ja glukuronidaatioon.

#### *Eliminaatio*

Vaikuttavan aineen kokonaispuhdistuma plasmasta on  $263 \pm 56$  ml/min. Puoliintumisaika on 1–2 tuntia. Noin 60 % annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan, ja alle 1 % erittyy muuttumattomassa muodossa. Annoksen loppuosa erittyy metaboliitteina sappeen ja ulosteeseen. Farmakokinetiikka ei muutu toistuvassa annostelussa. Aine ei kerry elimistöön, kun suositeltua annosväliä noudatetaan.

#### Erytisyryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Potilaan ikä ei vaikuta diklofenaakin imeytymiseen, metaboliaan tai eliminaatioon.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaikuttava aine ei kerry metaboloitumattomassa muodossa munuaisten vajaatoimintapotilaiden elimistöön kerta-annoksen jälkeen. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, metaboliittien teoreettinen vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin 4 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan toimintahäiriöpotilaille (joilla on esimerkiksi krooninen hepatiitti tai ei-kompensoitumaton kirroosi) diklofenaakin kinetiikka ja metabolia ovat samanlaiset kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kaikki kliinisen turvallisuuden kannalta merkitsevät prekliiniset tiedot on esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Hypromelloosi  
Makrogoli  
Talkki  
Simetikoni  
Sorbiinihappo (E200)  
Bentsoehappo (E210)  
Makrogolipalmitaatti  
Makrogolistearaatti  
Mono- ja diglyseridejä  
Oktametyylisiklotetrasiloksaani  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaukset.  
6, 10, 12, 18, 20, 30, 40, 80, 100 ja 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Antula Healthcare AB  
Östermalmsgatan 19  
SE-114 26 Tukholma  
Ruotsi

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

22549

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.5.2008/29.5.2010

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.9.2011