

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Motifene® Dual 75 mg depotkapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumdiklofenaakki 75 mg

Vaikuttavasta aineesta 25 mg on mahahapon kestävässä ja 50 mg hitaasti vapautuvassa muodossa.

Täydellinen apuaineluettelo: ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli.

Depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, jotka sisältävät sekä mahahapon kestäviä enterorakeita että lääkeainetta hitaasti vapauttavia rakeita.

*Valmisteen kuvaus.* Sininen/läpinäkyvä kapseli, jossa merkintä ”D 75 M”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Akuutti artriitti.

Krooniset artritit erityisesti nivelreuma, selkärankareuma, degeneratiiviset reumamuodot, pehmytosareuma, posttraumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus- ja kiputilat, dysmenorrea.

### 4.2. Annostus ja antotapa

Suosittelava vuorokausiannos on 75- 150 mg sairauden vaikeusasteesta riippuen. Tavallinen annos aikuisille on 1 kapseli kerran päivässä. Tarvittaessa annos voidaan nostaa 1 kapseliin 2 kertaa päivässä. Tapauksissa, joissa sairauden oireet ovat erityisen vaikeita aamuisin, kahden kapselin vuorokausiannos voidaan ottaa lyhyen aikaa kerta-annoksena.

Kapselit tulee niellä runsaan nestemäärän kera. Niitä ei tule pureskella.

Aterian jälkeen otettuna, vaikuttavan aineen imeytyminen kapseleista saattaa hidastua. Tästä syystä akuuteissa kiputiloissa Motifene Dual- depotkapselit tulee ottaa ennen ateriaa.

Hoidon kesto riippuu indikaatiosta.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

### 4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Aivoverisuoniston tai muu aktiivinen verenvuoto.
- Vaikea-asteinen maksan toimintahäiriö tai munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV), iskeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) tavoin diklofenaakin käyttö on myös vasta-aiheista sellaisilla potilailla, joille asetyylisalisyylihapon tai muiden NSAID-lääkkeiden tiedetään aiheuttavan astmakohtauksia, urtikariaa tai akuuttia riniittia

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Ruoansulatuselimistön turvallisuus:

Diklofenaakin ja muiden systeemisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden (COX-2-spesifiset estäjät mukaan lukien) yhteiskäyttöä olisi vältettävä, sillä osoitusta synergistisistä eduista ei ole, ja yhteiskäyttöön voi liittyä additiivisten haittavaikutusten riski.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

##### Iäkkäät potilaat:

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Etenkin heikkokuntoisten tai kovin pienipainoisten iäkkäiden potilaiden hoidossa on suositeltavaa käyttää pienintä tehokasta annosta.

##### Allergiset reaktiot:

Kuten muidenkin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa, voi diklofenaakin käytön yhteydessä harvoissa tapauksissa ilmetä allergisia reaktioita (myös anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita) ilman aikaisempaa altistumista tälle lääkeaineelle (ks. lisäksi ”Muuta huomioitavaa”; yliherkkyyttä, astmaa, allergista nuhaa ym. koskevaa kappaletta).

##### Mahdolliset taustalla olevat infektiot:

Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tavoin diklofenaakki saattaa farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi peittää mahdollisen infektion oireet ja muut merkit. Potilasta on siksi kehotettava menemään lääkäriin heti infekioon viittaavien oireiden ilmaantuessa tai näiden pahentuessa diklofenaakkihoidon aikana.

##### Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan haava, johon on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä (eli ASAa/ns. aspiriinia) tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten suun kautta otettavista kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihiihtaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten

asetyyliisalisyylihapo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Motifene Dual 75 mg depotkapseleiden käyttö.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairaus voi pahentua (ks. kohta 4.8).

#### Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti.

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

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on merkittäviä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi). Koska diklofenaakkiin liittyvät kardiovaskulaariset riskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai hoidon pituutta lisätään, on aina käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta ja lyhimmän mahdollisen ajan. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain.

#### Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Motifene Dual 75 mg -depotkapseleiden käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkysoireita.

#### Vaikutukset maksaan:

Hoidon aloittamisessa potilaalle, jolla on maksan toimintahäiriö, on ehdottoman tärkeää noudattaa varovaisuutta, koska diklofenaakkihoito saattaa pahentaa heidän sairauttaan. Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, diklofenaakki mukaan lukien, saattavat suurentaa yhden tai useamman maksan entsyymiarvon. Jos diklofenaakkia käytetään pitkään tai toistuvasti, maksan toimintaa on varotoimena seurattava säännöllisesti. Mikäli diklofenaakin käytön yhteydessä todetaan pysyvästi huonontuneita maksan toimintakoearvoja, jos poikkeavat toimintakokeiden arvot heikkenevät entisestään, jos potilaalla ilmenee kliinisiä oireita tai merkkejä maksasairaudesta, tai jos muita oireita ilmaantuu (kuten eosinofiliaa, ihottumaa), on diklofenaakin käyttö keskeytettävä. Lisäksi on huomioitava, että hepatiitti saattaa ilmaantua ilman ennako-oireita diklofenaakkihoidon yhteydessä.

Varovaisuuteen on syytä, jos diklofenaakkia määrätään maksaporfyriaa sairastaville potilaille, sillä tämän lääkkeen käyttö saattaa johtaa akuuttiin porfyriakohtaukseen.

#### Muuta huomioitavaa:

##### Diklofenaakkia saa antaa vain, kun riskien ja hyötyjen suhde on arvioitu tarkkaan:

- jos potilaalla on synnynnäinen porfyriinimetabolian vajaatoiminta (esim. akuutti intermittoiva porfyria)
- jos potilaalla on SLE-tauti (systeminen lupus erythematosus) tai sekamuotoinen sidekudossairaus (ks. kohta 4.8).

##### Lääkärin erityisen tarkka seuranta on tarpeen:

- munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla
- maksan toimintahäiriöiden yhteydessä
- välittömästi suuren leikkauksen jälkeen

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (kuten anafylaktinen sokki) on havaittu hyvin harvoin. Hoito on lopetettava diklofenaakin ottamisen jälkeen ilmaantuvien ensimmäisten yliherkkyysoireiden ilmaantuessa. Hoitoalan ammattilaisen on aloitettava oireisiin asianmukaiset hoitotoimenpiteet.

Astmaa, kausiluonteista allergista nuhaa, nenän limakalvojen turpoamista (eli nenäpolyyppejä), kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta tai kroonisia hengitystieinfektioita (etenkin, jos näihin liittyy allergista nuhaa muistuttavia oireita) sairastavilla potilailla ilmenee tavallista useammin NSAID-lääkitykseen liittyviä reaktioita, kuten astman pahenemista (eli kipulääkeintoleranssia/kipulääkkeiden aiheuttamaa astmaa), Quincken edeemaa ja urtikariaa. Erityiseen varovaisuuteen on siksi syytä hoidettaessa tällaisia potilaita (ensiaputarpeet hätätilanteita varten on pidettävä saatavilla). Tämä varoitus koskee myös potilaita, jotka ovat allergisia muille aineille (eli, jotka esim. saavat ihoreaktioita, kutinaa tai urtikariaa muista aineista).

Diklofenaakin (kuten muidenkin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden) pitkäaikaisen käytön yhteydessä suositellaan veren kuvan seuranta. Muiden NSAID-lääkkeiden tavoin diklofenaakki saattaa tilapäisesti estää trombosyyttiaggregaatiota. Potilaan tilaa on siksi seurattava tarkoin, jos hänellä on jokin verenvuodon tyrehtymiseen liittyvä häiriö.

NSAID-lääkkeiden (diklofenaakki mukaan lukien) käytön yhteydessä on raportoitu nesteen kertymistä elimistöön sekä turvotuksia, joten erityiseen varovaisuuteen on siksi syytä hoidettaessa potilaita, joiden sydämen tai munuaisten toiminta on heikentynyt, joiden anamneesissa on hypertensio, jotka ovat jo vähän iäkkäämpiä, jotka saavat samanaikaista diureettihoitoa tai muuta, merkittävällä tavalla munuaisten toimintaan vaikuttavaa lääkettä, sekä potilailla, joilla on merkittävä ekstrasellulaarisen nesteen vaje (esim. ennen tai jälkeen suurehkon leikkauksen - ks. kohta 4.3). Näissä tapauksissa suositellaan varotoimenpiteenä munuaisten toiminnan seuranta. Tilanne korjaantuu yleensä diklofenaakkihoitoa edeltävälle tasolle diklofenaakkihoidon keskeyttämisen myötä.

Kipulääkkeiden pitkäkestoisen käytön aikana voi ilmentyä päänsärkyä, jota ei saa hoitaa suurentamalla lääkemannosta.

Kipulääkkeiden tottumuskäyttö, etenkin jos käytetään yhdistelmänä useita analgeettisia vaikuttavia aineita, saattaa yleisesti ottaen aiheuttaa pitkäaikaisen munuaisvaurion, johon liittyy munuaisten vajaatoiminnan vaara (analgesianefropatia).

Tulehduskipulääkkeiden ja alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa vaikuttavasta aineesta aiheutuvia haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavaan tai keskushermostoon kohdistuvia vaikutuksia.

Naisten hedelmällisyys, ks. kohta 4.6.

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

##### Muut tulehduskipulääkkeet, salisylaattit mukaan lukien:

Useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien ja verenvuodon vaaraa synergistisen vaikutuksensa vuoksi. Diklofenaakin ja muiden tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.4).

##### Digoksiini, fenytoiini, litium:

Diklofenaakin ja digoksiinin, fenytoiinin tai litiumin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuutta veressä. Seerumin litiumpitoisuuksien, digoksiini- ja fenytoiinipitoisuuksien seuranta suositellaan.

##### Diureetit ja muut verenpainelääkkeet:

Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tavoin diklofenaakin samanaikainen käyttö diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden (esim. beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin, eli

ACE:n, estäjät) kanssa saattaa heikentää näiden lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Näin ollen tällaisten yhdistelmien käytössä on syytä erityiseen varovaisuuteen, ja potilaiden (etenkin jo vähän iäkkäämpien) verenpainetta on seurattava säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Lisäksi on huolehdittava potilaiden riittävästä nesteytyksestä, ja munuaistoiminnan seuranta hoidon aloittamisen yhteydessä sekä määrävälein hoidon aikana on harkittava (etenkin diureettien tai ACE:n estäjien käytön yhteydessä, sillä tällöin on olemassa tavallista suurempi munuaistoksisuuden riski). ACE:n estäjien/angiotensiini II-antagonistien samanaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa tiedetään voivan johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Tällaista yhdistelmää tulisi siksi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Motifene Dual- depotkapselien ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö saattaa johtaa hyperkalemiaan. Tällaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä on seurattava kaliumpitoisuutta.

#### Glukokortikosteroidit:

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

#### Antikoagulantit ja verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet :

Varovaisuuteen on syytä, sillä samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4). Vaikka kliinisten tutkimusten tulokset eivät näyttäisi viittaavan siihen, että diklofenaakki vaikuttaisi antikoagulanttien vaikutuksiin, on yksittäisiä raportteja lisääntyneestä verenvuotoriskistä diklofenaakia ja antikoagulanttia samanaikaisesti käyttäneiltä potilailta kuitenkin saatu. Näin ollen suositellaan tällaisten potilaiden huolellista seuranta.

#### Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

#### Diabeteslääkkeet:

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että diklofenaakia voidaan antaa yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa ilman, että näiden lääkkeiden kliininen teho muuttuu. Tästä huolimatta on samanaikaisen diklofenaakihoidon yhteydessä saatu yksittäisiä raportteja sekä hypoglykeemisistä että hyperglykeemisistä reaktioista, jotka ovat vaatineet diabeteslääkkeen annostuksen muuttamista. Näin ollen veren glukoosiarvojen seuranta suositellaan varoimenpiteenä samanaikaisen käytön yhteydessä.

#### Metotreksaatti:

Jos diklofenaakia annetaan alle 24 tuntia ennen metotreksaatin antoa tai alle 24 tuntia sen jälkeen, metotreksaatin pitoisuus veressä saattaa suurentua ja lisätä sen toksista vaikutusta.

#### Siklosporiini:

Tulehduskipulääkkeet (kuten diklofenaakkinatrium) saattavat lisätä siklosporiinin munuaistoksisuutta, joten tulehduskipulääkkeitä on käytettävä tavallista pienemmin annoksin.

Kinoloniryhmän mikrobilääkkeet: yksittäisissä tapauksissa on raportoitu kouristuksia, jotka ovat saattaneet johtua kinolonien ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden samanaikaisesta käytöstä.

Kolestipoli ja kolestyramiini: Nämä aineet saattavat hidastaa tai heikentää diklofenaakin imeytymistä. Siksi suositellaan diklofenaakin käyttöä ainakin 1 tunti ennen tai 4-6 tuntia kolestipolin/kolestyramiinin käytön jälkeen.

#### Antikoagulantit:

Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).

#### Tehokkaat CYP2C9:n estäjät:

Varovaisuuteen on syytä, jos diklofenaakkia määrätään yhdessä tehokkaiden CYP2C9:n estäjien (kuten sulfiinipyratsonin ja vorikonatsolin) kanssa, sillä yhteiskäytön aiheuttama diklofenaakkimetabolian estyminen saattaa johtaa merkittävään diklofenaakin huippupitoisuuden suurenemiseen plasmassa sekä altistuksen lisääntymiseen.

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Kardiovaskulaaristen epämuodostumien riskin on todettu kasvavan alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin näiden lääkkeiden käytön yhteydessä. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja alkio-/sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana diklofenaakkia ei pitäisi käyttää ellei ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää diklofenaakkia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

##### Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen

##### Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi diklofenaakki on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

##### Imetys:

Kuten muutkin NSAID-lääkkeet, diklofenaakkia erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Näin ollen diklofenaakkia ei pidä käyttää imetyksen yhteydessä imeväisikäiseen kohdistuvien haittojen välttämiseksi.

##### Hedelmällisyys:

Diklofenaakin, samoin kuin muiden syklo-oksigenaasin/prostaglandiinin synteesin estäjien, käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Diklofenaakkihoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

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

Motifene Dual- depotkapselit saattavat vaikuttaa haitallisesti keskushermostoon, jolloin saattaa esiintyä esimerkiksi näköhäiriöitä, väsymystä ja huimausta, etenkin suuria annoksia käytettäessä. Reaktioaika saattaa muuttua yksittäisissä tapauksissa siinä määrin, että ajokyky ja kyky käyttää

koneita heikkenee. Vaikutus korostuu erityisesti alkoholin käytön yhteydessä.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Alla luetellut (taulukko 1), mahdolliset haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:  
 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 ( $< 1/10\ 000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty yleisyytensä mukaan alenevassa järjestyksessä (yleisimmät ensin).

Seuraavassa haittavaikutusluettelossa mainitaan sekä lyhytaikaisen että pitkäaikaisen käytön yhteydessä ilmoitetut haitat.

Taulukko 1

<i>Veri ja imukudos</i>	
Hyvin harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia (mukaan lukien hemolyyttinen ja aplastinen anemia), agranulosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Harvinaiset:	yliherkkyysoireet, anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien hypotensio ja sokki)
Hyvin harvinaiset:	angioneuroottinen edeema (mukaan lukien kasvojen turvotus)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Hyvin harvinaiset:	desorientaatio, masennus, unettomuus, painajaisunet, ärtyneisyys, psykoottiset häiriöt
<i>Hermosto</i>	
Yleiset:	päänsärky, huimaus
Harvinaiset:	uneliaisuus
Hyvin harvinaiset:	parestesioidet, muistihäiriöt, kouristukset, ahdistuneisuus, vapina, aseptinen meningiitti, makuhäiriöt, aivoverisuonitapahtumat
<i>Silmät</i>	
Hyvin harvinaiset:	näköhäiriöt, näön hämärtyminen, kaksoiskuvat
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Yleiset:	kiertohuimaus (vertigo)
Hyvin harvinaiset:	tinnitus, kuulon heikkeneminen
<i>Sydän</i>	
Hyvin harvinaiset:	palpitaatiot, rintakivut, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
<i>Verisuonisto</i>	
Hyvin harvinaiset:	hypertensio, vaskuliitti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Harvinaiset:	astma (mukaan lukien hengenahdistus)
Hyvin harvinaiset:	pneumoniitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleiset:	pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakivut, ilmavaivat, ruokahaluttomuus
Harvinaiset:	gastritiitti, ruoansulatuskanavan verenvuodot, verioksennot, verinen ripuli, mustat veriulosteet, ruoansulatuskanavan haavaumat (verenvuodon tai perforaation kera tai ilman näitä)

Hyvin harvinaiset:	koliitti (mukaan lukien hemorraginen koliitti ja ulseratiivisen koliitin tai Crohnin taudin paheneminen), ummetus, stomatiitti (mukaan lukien haavainen suutulehdus), glossiitti, ruokatorveen liittyvät häiriöt, palleatyrän kaltaiset suolikuroumat, pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleiset:	transaminaasiarvojen nousu
Harvinaiset:	hepatiitti, keltatauti, maksahäiriöt
Hyvin harvinaiset:	fulminantti hepatiitti, maksanekroosi, maksan vajaatoiminta
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleiset:	ihottumat
Harvinaiset:	urtikaria
Hyvin harvinaiset:	rakkulaiset ihoreaktiot, ekseema, punoitus, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), eksfoliatiivinen dermatiitti, hiustenlähtö, valoyliherkkyysoireyhtymät, purppura, allerginen purppura, kutina
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Hyvin harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus, proteinuria, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, munuaisnystykuolio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Harvinaiset:	turvotus

Kliinisen tutkimustiedon ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäaikaiseen käyttöön voi liittyä kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohdat 4.3. ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## **4.9. Yliannostus**

### a) Yliannostuksen oireet:

Diklofenaakkiyliannostapauksiin ei liity tyypillistä kliinistä kuvaa. Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat esim. oksentelu, ruoansulatuskanavan verenvuodot, ripuli, huimaus, tinnitus tai kouristukset. Merkittävässä myrkytystapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksavauriot ovat mahdollisia.

### b) Yliannostuksen hoito:

Akuutin ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki mukaan lukien, myrkytyksen hoito tarkoittaa pääasiassa tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa. Tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa tulee antaa sellaisissa komplikaatioissa, kuten hypotensio, munuaisten vajaatoiminta, kouristukset, ruoansulatuskanavan häiriöt ja hengitysoireyhtymä.



Erytishoitomuodot, kuten tehostettu diureesi, dialyysi tai hemoperfuusio, eivät todennäköisesti auta ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki mukaan lukien, eliminoimisessa johtuen näiden aineiden voimakkaasta proteiineihin sitoutumisesta ja laajasta metaboliasta. Lääkehiilen antamista voidaan harkita mahdollisen toksisen yliannostuksen jälkeen ja mahan dekontaminaatiota (esim. oksennuttamista, mahahuuhtelua) mahdollisen henkeä uhkaavan yliannostuksen jälkeen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehdus- ja reumalääkkeet  
ATC-koodi: M01AB05

Motifene Dual 75 mg depotkapseleiden vaikuttava aine diklofenaakki on ei-steroidinen anti-inflammatorinen analgeetti ja antipyreetti, jonka teho on osoitettu eläinkokeissa tavallisesti käytettävillä tulehdusmalleilla. Sen vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon. Ihmisillä diklofenaakki vähentää tulehdusreaktion liittyvää kipua, turvotusta ja kuumetta. Lisäksi diklofenaakki estää ADP:n indusoimaa trombosyyttien aggregaatiota.

### 5.2. Farmakokineetiikka

Oraalisen annostelun jälkeen diklofenaakki imeytyy täydellisesti distaalisesti mahasta. Tyhjään vatsaan otettuna huippupitoisuus (mediaani) plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluttua Motifene Dual 75 mg depotkapseleiden annon jälkeen. First-pass metaboliasta johtuen vain 35 – 70% imeytyneestä, oraalisesti annetusta diklofenaakista pääsee posthepaattiseen verenkiertoon muuttumattomana. Vaikuttavasta aineesta noin 30% metaboloituu ja erittyy ulosteeseen. Noin 70% erittyy munuaisten kautta farmakologisesti inaktiivisina metaboliitteina maksassa tapahtuvan metaboloitumisen (hydroksylaatio ja konjugaatio) jälkeen. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja se on suurimmaksi osaksi riippumaton maksan ja munuaisten toiminnasta. Sitoutumisaste plasman proteiineihin on noin 99%.

#### Biologinen hyväksikäytettävyys:

Valmisteella on tehty vuonna 1992 kaksi vertailevaa biologista hyväksikäytettävyystutkimusta. Farmakokineettiset parametrit laskettiin kerta-annoksen jälkeen ja steady state –tilanteessa.

#### 16 terveellä vapaaehtoisella miehellä tehty tutkimus

Diklofenaakille lasketut farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot kerta-annoksen jälkeen (1. päivä) ja steady state –tilanteessa (5. päivä):

	Motifene Dual- depotkapseli (75 mg x 2/vrk)	Enteropäällysteinen tabletti (50 mg x 3/vrk)
C <sub>max</sub> (1. päivä)	628,8 ng/ml	1167,1 ng/ml
C <sub>max</sub> 0-24 (5.päivä)	512,95 ng/ml	1088,2 ng/ml
T <sub>max</sub> (1.päivä)	1,66 h	2,18 h
T <sub>max</sub> 0-24 (5.päivä)	3,3 h	13,3 h
AUC (1.päivä)	1475,6 ng/ml	1409,0 ng/ml
AUC 0-24 (5.päivä)	2826,1 ng/ml	3278,9 ng/ml

## 24 terveellä vapaaehtoisella miehellä tehty tutkimus

Farmakokineettisten parametrien keskiarvot diklofenaakkia eri lääke muodossa annettaessa:

	Motifene Dual-depotkapselit 75 mg x 2/vrk	Depottabletit 75 mg x 2/vrk	Enterotabletit 50 mg x 3/vrk
C <sub>max</sub> (ng/ml)			
1.päivä	869,3	289,9	1003,0
5.päivä	793,9	271,1	747,4
T <sub>max</sub> (h)			
1.päivä	1,0	6,0	2,0
5.päivä	1,0	3,0	3,0
AUC (ng/ml)			
1.päivä	1473,1	1428,4	1315,7
5.päivä	1631,6	1320,9	1195,9

### 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### *Akuutti toksisuus*

Ks. Kappale 4.9. Yliannostus.

#### *Krooninen toksisuus*

Rotilla, koirilla ja ihmisapinoilla tehdyissä kroonisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin toksisilla annoksilla (>0,5 mg/kg tai 2,0 mg/kg eläinlajista riippuen) ruoansulatuskanavan haavautumia ja veren kuvan muutoksia.

#### *Mutageeniset ja karsinogeeniset ominaisuudet*

Diklofenaakilla ei ole todettu olevan karsinogeenisiä vaikutuksia hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. *In vivo* ja *in vitro* – tutkimustulosten perusteella diklofenaakilla ei näytä olevan mutageenisia vaikutuksia.

#### *Lisääntymiseen kohdistuva toksisuus*

Diklofenaakin embryotoksisia ominaisuuksia on tutkittu 3 eläinlajilla (rotilla, hiirillä ja kaneilla). Emoille toksisilla annoksilla havaittiin sikiökuolemia ja sikiöiden kasvun hidastumista; epämuodostumia ei havaittu.

Diklofenaakin todettiin pidentävän sekä tiineysaikaa että synnytystä. Aineella ei havaittu olevan haitallisia vaikutuksia fertiilitettiin. Annokset, jotka eivät olleet emoilte toksisia, eivät vaikuttaneet jälkeläisten postnataaliseen kehitykseen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

Talkki, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, metakryylihapokopolymeerejä, propyleeniglykoli, trietyylisitraatti, liivate, shellakka, indigotiini (E 132) ja titaanidioksidi (E 171).

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3. Kesto aika

4 vuotta.

#### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

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

14, 28, 56 ja 98 depotkapselia valkoisissa, opaaleissa, lapsille turvallisissa läpipainopakkauksissa (PVC/PVDC/Alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Nordic ApS  
Marielundvej 46A  
2730 Herlev  
Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12326

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

19.05.1997 / 11.7.2002 / 5.5.2008

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.5.2015