

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS**DICLOVIT cietās kapsulas****2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 kapsula satur: 50 mg nātrija diklofenaka (*Diclofenacum natricum*), 50 mg tiamīna hidrohlorīda (*Thiamini hydrochloridum*) (B₁ vitamīns), 50 mg piridoksīna hidrohlorīda (*Pyridoxini hydrochloridum*) (B₆ vitamīns), 0.25 mg cianokobalamīna (*Cyanocobalaminum*) (B₁₂ vitamīns).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: katra kapsula satur: 3,6 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Gaiši brūnas kapsulas ar sarkanu līdz brūnu vāciņu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Diclovit indicēts pieaugušajiem iekaisīgu un deģeneratīvu reimatisku slimību sāpju gadījumā, kā:

- hronisks poliartrīts,
- ankilozējošais spondilīts (Behтерева slimība),
- artrozes,
- spondiloartrozes un spondiloartrīts,
- cervikālam sindromam līdzīgas neiralģijas, *lumbago*, *n. ishiadicus* (išialģija) bojājums.

4.2. Devas un lietošanas veids

Zāļu nevēlamo blakusedarbību var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu, kas nepieciešama simptomu kontrolei, iespējami īsāku laiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas jāpielāgo klīniskajai ainai. Dienas kopējo devu parasti sadala 2 līdz 3 reizes devās.

Devas

Atkarībā no slimības smaguma pakāpes rekomendētā deva ir 1 līdz 3 kapsulas dienā, kas attiecīgi ekvivalenta 50 un 150 mg diklofenaka.

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 18 gadu vecuma

Ārstēšanas ieteicamā sākumā deva ir 100 līdz 150 mg nātrija diklofenaka (1 kapsulas dienā 3 reizes dienā).

Kopumā uzturošai devai 1 kapsulai 1- 2 reizes dienā vajadzētu būt pietiekamai.

Maksimālā dienas deva ir 3 kapsulas, ko nedrīkst pārsniegt.

Īpašas pacientu grupas*Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem*

Pētījumi, lai noskaidrotu konkrētus ieteikumus par devām, nav veikti. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Diclovit ir kontrindicēts. Piesardzību nepieciešams ievērot, nozīmējot nātrija diklofenaku pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pētījumi, lai noskaidrotu konkrētus ieteikumus par devām, nav veikti. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Diclovit ir kontraindicēts. Piesardzību nepieciešams ievērot, nozīmējot nātrija diklofenaku pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (65 gadi un vecāki)

Īpaša piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar blakusslimībām vai nepietiekamu svaru. Īpaši ieteicams lietot mazāko efektīvo devu gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nepietiekamu svaru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Diclovit kapsulas nav paredzētas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgi.

Kapsulas vēlams lietot pirms ēšanas, nesakošļājot, uzdzērot pietiekami daudz šķidruma.

Kapsulas nedrīkst sadalīt vai sakošļāt.

Terapijas ilgums

Diclovit terapijas ilgumu nosaka ārsts.

4.3. Kontraindikācijas

Kontraindicēts, ja ir:

- paaugstināta jutība pret diklofenaku, tiamīnu (B₁ vitamīnu), piridoksīnu (B₆ vitamīnu) vai cianokobalamīnu (B₁₂ vitamīnu), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- tāpat kā citi nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), arī Diclovit ir kontraindicēts pacientiem, kuriem acetilsalicilskābe vai citi NPL izraisa bronhiālās astmas lēkmes, nātreni vai akūtu rinītu;
- aktīva kuņģa vai zarnu trakta čūla, KZT (kuņģa-zarnu trakta) asiņošana vai perforācija;
- atkārtota peptiska čūla/hemorāģija (divas vai vairākas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes);
- KZT asiņošana vai perforācija anamnēzē, kas saistīta ar NPL terapiju;
- hemopoēzes traucējumi (piem., hemopoēzes traucējumi, kaulu smadzeņu bojājumi, porfirija, hemorāģiskā diatēze);
- diagnosticēta sastrēguma sirds mazspēja (NYHA II-IV);
- sirds išēmiskā slimība;
- perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība;
- cerebrovaskulāra asiņošana;
- akūta smaga asiņošana;
- smaga aknu, nieru vai sirds mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- grūtniecības trešais trimestris;
- bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam (augstā B vitamīnu satura dēļ).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zāļu nevēlamo blakusiedarbību var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu, kas nepieciešama simptomu kontrolei, iespējami īsāku laiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jāizvairās no diklofenaka vienlaicīgas lietošanas ar sistēmiskiem NPL, arī ciklooksigenāzes-2 selektīviem inhibitoriem, jo nav nekādu pierādījumu par sinerģisku ieguvumu, bet iespējama papildinoša nevēlamā blakusiedarbība.

Kuņģa-zarnu trakta drošums

Ziņojumi par KZT asiņošanu, čūlu vai perforāciju ar vai bez brīdinošiem simptomiem vai nopietniem KZT notikumiem anamnēzē, kas var būt ar letālu iznākumu, ir saņemti saistībā ar visiem NPL jebkurā ārstēšanas kursa brīdī. Nopietnākas šo nevēlamo blakusparādību sekas parasti ir novērotas gados vecākiem pacientiem.

Tāpat kā visu NPL, tai skaitā diklofenaka, lietošanas gadījumā, lietojot diklofenaku pacientiem ar simptomiem, kas liecina par KZT traucējumiem, vai kuriem anamnēzē ir KZT asiņošana, čūlas vai perforācija, ir nepieciešama rūpīga medicīniska uzraudzība un īpaša piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

KZT asiņošanas, čūlu vai perforācijas risks palielinās, lietojot lielāku NPL devu pacientiem, kuriem anamnēzē ir čūlas, īpaši, ja tās norisinās ar komplikācijām: asiņošanu vai perforāciju (skatīt 4.3. apakšpunktu), kā arī gados vecākiem pacientiem. Šiem pacientiem terapija jāuzsāk ar iespējami mazāko pieejamo NPL devu. Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem vienlaikus jālieto acetilsalicilskābi (ASS) mazās devās vai citas zāles, kas varētu palielināt KZT nevēlamo blakusparādību risku, ir jāapsver kombinētas terapijas lietderīgums ar gastroprotektoriem (piem., mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem) (skatīt turpmāk un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, jo īpaši vecāka gadagājuma, kuriem anamnēzē ir konstatēti KZT traucējumi, jāziņo par ikvienu neparastu gremošanas trakta simptomu (īpaši KZT asiņošanu), sevišķi uzsākot ārstēšanu.

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaikus saņem līdzekļus, kas var palielināt čūlas vai asiņošanas risku, piemēram, perorālos kortikosteroīdus, antikoagulantus, piemēram, varfarīnu, selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SSAI) vai antiagregantus, piemēram, acetilsalicilskābi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja diklofenaka lietošanas laikā attīstas KZT asiņošana vai čūlas, ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem, kuriem agrāk bijusi KZT slimība (čūlainais kolīts, Krona slimība), NPL jālieto piesardzīgi, jo viņu stāvoklis var paasināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Vecāka gadagājuma pacientiem NPL lietošana biežāk izraisa nevēlamas blakusparādības, īpaši KZT asiņošanu un perforāciju, kas var radīt letālu iznākumu. Gados vecākiem pacientiem medicīnisku apsvērumu dēļ jābūt īpaši piesardzīgiem. Gados vecākiem pacientiem, it sevišķi tiem, kuriem ir novājināts organisms vai samazināts ķermeņa svars, ieteicams lietot mazāko efektīvo devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ietekme uz kuņģa un zarnu trakta darbību

NPL, tostarp diklofenaks, var būt saistīti ar paaugstinātu kuņģa-zarnu trakta anastomotiskas noplūdes risku. Ja diklofenaku lieto pēc kuņģa-zarnu trakta ķirurģiskās operācijas, ieteicams veikt rūpīgu medicīnisko uzraudzību un ievērot piesardzību.

Sirds-asinsvadu sistēmas un galvas smadzeņu asinsrites traucējumi

Ziņojumi liecina par NPL lietošanas saistību ar šķidruma aizturi organismā un tūsku. Tāpēc pacientiem, kam diagnosticēta arteriāla hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sastrēguma sirds mazspēja, nepieciešama atbilstoša uzraudzība un konsultācija.

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka diklofenaka lietošana, īpaši lielās devās (150 mg dienā) un ilgstoši, var būt saistīta ar nedaudz palielinātu arteriālas trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku. Lai līdz minimumam samazinātu iespējamo nevēlamas kardiovaskulāro blakusparādību risku pacientiem, kurus ārstē ar NPL, it īpaši tiem, kuriem ir sirds un asinsvadu riska faktori, jālieto minimālā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laiku.

Nekontrolētas arteriālās hipertensijas, sastrēguma sirds mazspējas, diagnosticētas sirds išēmiskās slimības, perifēro artēriju un/vai cerebrovaskulāru slimību gadījumā diklofenaku drīkst ordinēt tikai pēc rūpīgas lietošanas nepieciešamības izvērtēšanas.

Pacientiem ar nozīmīgiem sirds un asinsvadu riska faktoriem (piemēram, arteriāla hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) ārstēšana ar diklofenaku jāsāk pēc rūpīgas izvērtēšanas. Tā kā diklofenaka sirds asinsvadu risks var palielināties proporcionāli devai un lietošanas ilgumam, jālieto mazākā efektīvā deva iespējami īsāku laiku. Periodiski jāvērtē pacienta vajadzība pēc simptomātiskas sāpju remdēšanas un atbildes reakcija uz terapiju.

Ādas reakcijas

Ļoti retos gadījumos saņemti ziņojumi par nopietnām ādas reakcijām (dažas ar letālu iznākumu), ko saista ar NPL lietošanu, tostarp eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielāks šādu blakusparādību risks ir terapijas sākumā, vairumā gadījumu ārstēšanas pirmajā mēnesī. Diklofenaka lietošana jāpārtrauc, tiklīdz rodas izsitumi, gļotādas bojājumi vai jebkuras citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Tāpat kā citu NPL, arī diklofenaka lietošanas gadījumā, pat, ja agrāk pacients šo zāļu iedarbībai nav bijis pakļauts, ir iespējama alerģisku reakciju, ieskaitot anafilaktisku/anafilaksei līdzīgu reakciju, attīstība.

Tāpat kā ar citiem NPL, diklofenaku iepriekš nelietojušiem pacientiem retos gadījumos var rasties alerģiskas reakcijas, tostarp anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas. Paaugstinātas jutības reakcijas var arī attīstīties par Kounis sindromu, nopietnu alerģisku reakciju, kas var izraisīt miokarda infarktu. Novērojami šādu reakciju simptomi var būt sāpes krūšu kurvī, kas rodas saistībā ar alerģisku reakciju pret diklofenaku.

Ietekme uz aknām

Ordinējot Diclovit pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, ir nepieciešama rūpīga medicīniska kontrole, jo stāvoklis var pasliktināties.

Tāpat kā citu NPL, tai skaitā diklofenaka, gadījumā, var pieaugt viena vai vairāku aknu enzīmu koncentrācija. Ilgstošas Diclovit terapijas laikā kā piesardzības pasākums ir indicēta regulāra aknu darbības kontrole. Ja patoloģiski aknu funkcijas izmeklējumu rezultāti saglabājas vai pasliktinās, kā arī gadījumos, kad attīstās aknu slimībai atbilstoši simptomi vai parādās cita veida simptomi (piemēram, eozinofīlija vai izsitumi), Diclovit lietošana ir jāpārtrauc. Pēc diklofenaka lietošanas var attīstīties hepatīts bez brīdinājuma simptomiem. Piesardzība jāievēro, lietojot Diclovit pacientiem ar porfīriju, jo zāles var izraisīt lēkmi.

Asinsrites un nieru darbības traucējumi, elektrolītu un šķidruma līdzsvars

Tā kā saistībā ar NPL, tai skaitā diklofenaka, lietošanu ir aprakstīta šķidruma aizture un tūska, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar sirds vai nieru darbības traucējumiem, hipertensiju anamnēzē, gados vecākiem pacientiem, pacientiem, kurus vienlaicīgi ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem vai zālēm, kas var nozīmīgi ietekmēt nieru funkciju (skatīt arī punktu „Sirds-asinsvadu sistēmas un galvas smadzeņu asinsrites traucējumi”).

Piesardzība jāievēro pacientiem ar jebkāda iemesla izraisītu ekstracelulārā šķidruma tilpuma zudumu, piemēram, pēc nozīmīgām ķirurģiskām manipulācijām, jo pastāv asiņošana vai elektrolītu / tilpums līdzsvara traucējumu risks.

Šādos gadījumos, lietojot Diclovit, kā piesardzības pasākums ir ieteicama nieru darbības uzraudzība.

Lietojot vienlaikus AKE inhibitorus un diklofenaku, palielinās nevēlamo nieru darbības traucējumu risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz asinsradi

Diclovit lietojot ilgstoši, ir ieteicams kontrolēt asinsainu (tāpat kā citu NPL lietošanas gadījumā). Piesardzība jāievēro pacientiem ar asinsreces traucējumiem un trombocitopēniju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi kā citi NPL, lielas devas diklofenaks var uz laiku inhibēt trombocītu agregāciju.

Centrālā nervu sistēma

Piesardzība jāievēro pacientiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem, epilepsiju vai parkinsonismu (skatīt 4.8. apakšpunktu „Nervu sistēmas traucējumi”).

Lietojot B₆ vitamīnu dienas devā virs 50 mg ilgstoši (ilgāk kā 6 līdz 12 mēneši) un B₆ vitamīnu dienas devā virs 1g īstermiņā (vairāk nekā 2 mēneši) novērota neiropātija. Parādoties perifērām sensorās neiropātijas pazīmēm (parestēzijai), jāpārskata Diclovit deva vai tā lietošana jāpārtrauc.

Astma/paaugstināta jutība/imūnā sistēma

Astmas slimniekiem biežāk nekā pārējiem pacientiem novēro sezonāla rakstura alerģisku rinītu, deguna gļotādas tūsku (piemēram, deguna polipus), hroniskas obstruktīvas plaušu slimības vai hroniskas elpceļu infekcijas (jo īpaši gadījumos, kad tās ir saistītas ar alerģiskam rinītam līdzīgiem simptomiem), reakcijas, kas līdzīgas NPL izraisītam astmas paasinājumam (tā saukto pretsāpju līdzekļu nepanesību/analgētisko līdzekļu astmu), Kvinkes tūsku vai nātreni. Tādēļ attiecībā uz šādiem pacientiem ir jāievēro īpaša piesardzība (jānodrošina gatavība sniegt pirmo palīdzību). Iepriekš minētais ir attiecināms arī uz pacientiem, kuriem ir alerģija pret citām vielām, piemēram, uz pacientiem ar ādas reakcijām, niezi vai nātreni.

Tāpat kā citu NPL, tai skaitā diklofenaka, lietošanas gadījumā retos gadījumos ir iespējamas alerģiskas, tostarp arī anafilaktiskas/anafilaksei līdzīgas reakcijas, pat ja agrāk pacients šo zāļu iedarbībai nav bijis pakļauts. Pacients jābrīdina šādos gadījumos nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt medicīnisko palīdzību, ja novēro sekojošas paaugstinātas jutības reakcijas: sejas tūsku, elpceļu pietūkumu (piemēram, rīkles), apgrūtinātu elpošanu, astmu, paātrinātu sirdsdarbību, ādas reakcijas (eritēma, izsitumi, nātrene, nieze) un/vai hipotensiju.

Īpaša piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi un jauktām saistaudu slimībām. Pacientiem ar šīm pamatslimībām pēc NPL terapijas ziņots par aseptiskā meningīta simptomiem - stīvu kaklu, galvassāpēm, sliktu dūšu, vemšanu, drudzi un apziņas traucējumiem (skatīt 4.8 apakšpunktu „Nervu sistēmas traucējumi”).

Vispārīgi

Tāpat kā citi NPL, diklofenaks tam piemītošo farmakodinamisko īpašību dēļ var maskēt infekcijas pazīmes un simptomus.

Pacienti jābrīdina nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja sāpēs vai citas iekaisuma pazīmes saglabājas vai pastiprinās, piemēram, pasliktinās vispārējais stāvoklis vai terapijas laikā sākas drudzis.

Pretsāpju līdzekļi izraisītas galvassāpes

Pretsāpju līdzekļi ir lietoti ilgstoši un augstās devās vai neatbilstoši nozīmētajam, var izraisīt galvassāpes. Šādas galvassāpes nedrīkst ārstēt, palielinot pretsāpju zāļu devu. Nepieciešamības gadījumā lūdz informēt pacientu.

Nefropātija

Hroniska pretsāpju līdzekļu lietošana, īpaši lietojot vairākus pretsāpju līdzekļus, t. sk., kombinējot dažādas aktīvās vielas, var izraisīt pastāvīgus nieru darbības traucējumus, nieru mazspēju. Nepieciešamības gadījumā brīdināt pacientu.

Laboratoriskās pārbaudes

Atkarībā no ārstēšanas ilguma ar diklofenaku ir nepieciešams veikt sekojošas pārbaudes: seruma jonogramma, skābju-sārmu līdzsvara noteikšana, šķidrums līdzsvara noteikšana, seruma aknu fermentu aktivitātes noteikšana, nieru darbības pārbaude, asins šūnu skaita noteikšana, asins recēšanas noteikšana un *haemocult* testa veikšana.

Ja diklofenaku lieto vienlaicīgi ar perorāliem pret diabētiskiem līdzekļiem, jākontrolē glikozes līmenis asinīs.

Ja diklofenaku lieto vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, jākontrolē kālija līmenis serumā. Ja diklofenaku lieto vienlaicīgi ar antikoagulantiem, jākontrolē koagulācijas parametri.

B₁₂ vitamīna preparātu lietošana var slēpt funkcionālās mielozes un perniciozās anēmijas klīnisko ainu un analīžu rezultātus.

Lai saņemtu papildu informāciju, skatīt 4.5. apakšpunktu.

Lai iegūtu informāciju par fertilitāti, skatīt 4.6. apakšpunktu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diklofenaka lietošana vienlaicīgi ar	Iespējamā mijiedarbība
Acetilsalicilskābe	Savstarpēji samazinoša ietekme uz koncentrāciju serumā un papildus KZT bojājumu risks (kombinācija nav ieteicama).
Alkohols	Pieaug KZT asiņošanas risks (no kombinācijas jāizvairās).
Antikoagulanti un antitrombotiskie līdzekļi	Vienlaicīga zāļu ievadīšana var palielināt asiņošanas risku, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Lai gan klīnisko pētījumu dati neliecina par diklofenaka ietekmi uz antikoagulantu darbību, tika saņemti ziņojumi par palielinātu asiņošanas risku pacientiem, kuri saņem diklofenaku un antikoagulantus vienlaicīgi. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama cieša klīniskā uzraudzība.
Pretdiabēta līdzekļi	Iespējamās glikozes līmeņa svārstības asinīs. Ieteicama regulāra glikozes koncentrācijas kontrole asinīs.
Sirds glikozīdi (piem., digoksīns)	Paaugstināts digoksīna līmenis asinīs - ieteicama atbilstoša uzraudzība un, ja nepieciešams, devas pielāgošana.
Ciklosporīns	Hiperkaliēmija, palielināts KZT bojājumu risks, nefrotoksicitāte, hepatotoksicitāte (izvairīties no šādas kombinācijas vai samazināt diklofenaka devu, kontrolēt aknu un nieru funkcijas).
Kolestipols un holestiramīns	Aizkavē vai samazinās diklofenaka uzsūkšanās. Diklofenaku jālieto 1 stundu pirms vai 4 līdz 6 stundas pēc kolestipola/ holestiramīna lietošanas.
Kortikosteroīdi	Palielinās KZT čūlas un asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Spēcīgi CYP2C9 inhibitori (sulfīnpirazons, vorikonazols)	CYP2C9 inhibējot diklofenaka metabolismu, var būtiski palielināt diklofenaka koncentrāciju plazmā (rekomendē samazināt diklofenaka devu un pastiprinātu kontroli).
Diurētiskie vai antihipertensīvie līdzekļi (piemēram, beta blokatori, AKE inhibitori)	Tāpat kā citu NPL gadījumā, vienlaicīga lietošana var vājināt šo zāļu antihipertensīvo iedarbību, periodiski jākontrolē asinsspiediens

	(jo īpaši, ja tie ir gados vecākiem pacientiem). Paaugstināts nefrotoksicitātes risks ciklooksigenāzes darbības kavēšanas dēļ (var attīstīties akūta nieru mazspēja, īpaši organisma dehidratācijas gadījumā - nieru funkcijas uzraudzība, pietiekamas hidratācijas nodrošināšana). Skatīt arī sadaļā "kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi".
Kālija aizturošie diurētiskie līdzekļi	Pieaug efektivitāte un hiperkaliēmijas risks (ieteicams kontrolēt asinsspiedienu un kālija līmeni).
Litijs	Pieaug litija līmenis plazmā. Jākontrolē litija līmenis plazmā, un, ja nepieciešams, pielāgo devas.
Metotreksāts	Diklofenaks var inhibēt metotreksāta tubulāro renālo klīrensu, tādējādi paaugstinot metotreksāta līmeni asinīs. Diclovit lietošana 24 stundas pirms vai pēc metotreksāta lietošanas var palielināt metotreksāta koncentrāciju asinīs un pastiprināt tā toksisko ietekmi.
Citi NPL	Vienlaikus lietojot vairākus NPL, palielinās KZT čūlas un asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fenitoīns	Jākontrolē fenitoīna līmenis plazmā, iespējamās fenitoīna koncentrācijas palielināšanās dēļ. Nepieciešamības gadījumā pielāgojamas zāļu devas.
Hinoloni	Ziņots par krampjiem (kombināciju nerekomendē).
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI)	Palielinās KZT asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Takrolims	Hiperkaliēmija, nieru bojājumi (kombināciju neiesaka).
Triamterēns	Nieru mazspēja.
Trimetoprimis	Hiperkaliēmija (ieteicams kontrolēt).
Zidovudīns	Palielinās hematotoksicitātes risks.
Maklobemīds	Pieaug diklofenaka iedarbība.
Tiamīna lietošana vienlaicīgi ar	
Antacīdie līdzekļi	Samazināta tiamīna absorbcija
Dzērieni, kas satur sulfītu (piem., vīns)	Paātrināta tiamīns degradācija.
Alkohols, tēja	Samazināta tiamīna absorbcija.
5-Fluoruracils	Konkurētspējīga tiamīna fosforilācijas par tiamīna pirofosfātu kavēšana - tiamīna inaktivācija.
Cilpas diurētiskie līdzekļi, piemēram, furosemīds	Tubulārās reabsorbcijas nomākšana un tādējādi palielināta tiamīna izvadīšana ilgstošas terapijas laikā (samazinot tiamīna līmeni).
Piridoksīna lietošana vienlaicīgi ar	
Levodopa	Samazinājās dopa efekts.

Piridoksīna antagonisti (piem., izoniazīds, hidralazīns, D-pencilamīns, cikloserīns)	Palielinās nepieciešamība B6 vitamīna nepieciešamība.
--	---

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Diklofenaks

Prostaglandīnu sintēzes kavēšana var negatīvi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati vedina uz domām, ka grūtniecības sākumā lietoti prostaglandīnu sintēzes inhibitori palielina spontānā aborta, sirds malformāciju un baltās līnijas trūces rašanās risku. Uzskata, ka risks palielinās līdz ar devas un terapijas ilguma pieaugumu. Kardiovaskulāro malformāciju absolūtais risks palielinās no mazāk nekā 1% līdz aptuveni 1,5%.

Pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas dzīvniekiem biežāk novērots pre- un postimplantācijas spontānais aborts un embrija-augļa bojāeja. Turklāt, ir ziņots, ka pieaug dažādu malformāciju (arī kardiovaskulāru) incidence dzīvniekiem pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas organoģenēzes periodā.

Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, diklofenaka lietošana var izraisīt oligohidramniju, kas rodas augļa nieru darbības traucējumu rezultātā.

Tas var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, kas lielākoties izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādēļ grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī diklofenaku jālieto tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams. Ja diklofenaku lieto sieviete, kura plāno grūtniecību, vai arī grūtniece pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, tad jālieto mazākā iespējamā deva īsāko ārstēšanas laiku.

Lietojot diklofenaku vairākas dienas sākot no 20. gestācijas nedēļas, ir jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos. Diklofenaka lietošana ir jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori

-auglim var izraisīt:

- kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un plaušu hipertensiju);
- nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš), kas var progresēt līdz nieru mazspējai ar oligohidramniju;

- mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās var izraisīt:

- iespējamu asiņošanas laika pagarināšanos, antiagregācijas iedarbību, kas var rasties pat lietojot ļoti mazas devas;
- dzemdes kontrakciju nomākumu, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Līdz ar to diklofenaks ir kontraindicēts grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Vitamīni B₁, B₆ un B₁₂

Vitamīnu koncentrācija Diclovit nozīmīgi pārsniedz grūtniecības laikā rekomendējamās vitamīnu devas. Šīs zāles nerekomendē lietot arī pirmajos divos grūtniecības trimestros.

Barošana ar krūti

Vitamīni B₁, B₆ un B₁₂, tāpat kā neliels daudzums diklofenaka, izdalās mātes pienā. Lai izvairītos no nevēlamas ietekmes uz bērnu, barošanas ar krūti laikā Diclovit lietot nav atļauts.

Fertilitāte

Diklofenaks

Prostaglandīniem ir svarīga loma ovulācijā, implantācijā un placentas apasiņošanā.

Tāpat kā citi NPL, **diklofenaks** var samazināt sievietes auglību un nav ieteicams gadījumos, kad sieviete vēlas panākt grūtniecības iestāšanos. Sievietēm, kurām ir apgrūtināta grūtniecības iestāšanās vai kuras izmeklē attiecībā uz neauglību, ir jāapsver nepieciešamība pārtraukt diklofenaka lietošanu.

Vitamīni B₁, B₆ un B₁₂

Nav pieejami dati attiecībā uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Diclovit kapsulām ir neliela ietekme uz spējām vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem diklofenaka lietošanas laikā novēro redzes traucējumus, reiboni, nogurums vai citus centrālās nervu sistēmas traucējumus, nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības pēc biežuma ir uzskaitītas, klasificējot pēc šādiem nosacījumiem:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$);

ļoti reti ($< 1/10\ 000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

KZT traucējumi ir biežākās nevēlamās blakusparādības. Iespējamās peptiskas čūlas, perforācija vai KZT asiņošana, dažkārt ar letālu iznākumu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Ziņots par šādām blakusparādībām pēc zāļu lietošanas: slikta dūša, vemšana, caureja, meteorisms, aizcietējums, dispepsija, sāpes vēderā, asinis izkārnījumos (melēna), vemšana ar asinīm (hematemēze), čūlains stomatīts, kolīta vai Krona slimības paasinājums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Retāk novērots gastrīts.

Saistībā ar NPL lietošanu ziņots par tūsku, hipertensiju un sirds mazspēju.

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati konsekventi norāda uz ar diklofenaka lietošanu saistītu palielinātu arteriālās trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku, īpaši lietojot lielās devās (150 mg dienā) un ilgstoši (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu „Kontrindikācijas un Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Īslaicīgi vai ilgstoši lietojot Diclovit vai citas diklofenaku saturošas zāles ir novērotas šādas nevēlamās blakusparādības:

Infekcijas un infestācijas

Ļoti reti: saistībā ar NPL lietošanu ziņots par infekcijas izraisīta iekaisuma paasināšanos. Tas, iespējams, saistīts ar NPL darbības mehānismu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: trombopēnija, leikopēnija, anēmija (gan hemolītiskā gan aplastiskā), agranulocitoze.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: pastiprinātas jutības reakcijas, anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas (t.sk. hipotensija, šoks).

Ļoti reti: angioedēma (t.sk. sejas tūska).

Psihiskie traucējumi

Ļoti reti: dezorientācija, depresija, bezmiegs, murgi, uzbudinājums, psihiskas reakcijas.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis, nogurums, miegainība.

Ļoti reti: parestēzija, atmiņas traucējumi, krampji, trauksme, trīce, aseptisks meningīts, garšas traucējumi, cerebrivaskulāri gadījumi.

Nav zināmi ilgstoši lietojot (ilgāk kā 6-12 mēneši) un dienas devās virs 50 mg vitamīna B₆ iespējama perifērā sensorā neiropātija.

Acu bojājumi

Retāk: redzes traucējumi (redzes miglošanās, dubultošanās).

Ausu un labirinta bojājumi

Reti: pārejoši dzirdes traucējumi, troksnis ausīs.

Sirds funkcijas traucējumi

Ļoti reti: sirdsklauves, sāpes krūtīs, sirds mazspēja, miokarda infarkts.

Nav zināmi: Kounis sindroms.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: hipertensija, vaskulīts.

Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: astma (t.sk. dispnoja).

Ļoti reti: pneimonīts.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana, caureja, neliela asiņošana.

Bieži: dispepsija, sāpēs vēderā, vēdera uzpūšanās, anoreksija.

Reti: gastrīts, hematemēze, KZT asiņošana, hemorāģiska caureja, melēna, KZT čūla (ar vai bez asiņošanas vai perforācijas).

Ļoti reti: kolīts (t.sk. hemorāģiskais kolīts un čūlainā kolīta vai Krona slimības paasinājums), aizcietējums, stomatīts (tai skaitā čūlainais stomatīts), glosīts, barības vada bojājums, diafragmas veida zarnas sašaurinājums (ar iekšķīgām diklofenaka formām), pankreatīts.

Nav zināmi: išēmisks kolīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: aknu funkcijas traucējumi (transamināžu līmeņa paaugstināšanās).

Retāk: hepatīts, dzelte, aknu bojājumi.

Ļoti reti: zibensveida hepatīts, aknu nekroze, aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, nieze.

Retāk: nātrene.

Ļoti reti: bullozi izsitumi, ekzēma, eritēma, Erythema multiforme, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), eksfoliatīvs dermatīts, matu izkrišana, fotosensitivitātes reakcijas, purpura, alergiska purpura.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti: akūta nieru mazspēja, hematūrija, proteinūrija, nefrotiskais sindroms, intersticiāls nefrīts, nieru papillu nekroze.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reti: tūska.

Ja nepieciešams, pacientiem jāiesaka pārtraukt Diclovit kapsulu lietošanu un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja kāds no šiem potenciāli bīstamiem blakusparādību simptomiem rodas:

- sūdzības par kuņģa darbību, dedzināšana, sāpes vēderā;

- vemšana ar asinīm, melni izkārnījumi, asinis urīnā;
- ādas reakcijas, piemēram, izsitumi vai nieze;
- apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, sejas tūska vai citas galvas daļas tūska;
- dzeltena āda vai acis;
- izteikts nogurums ar apetītes zudumu;
- ilgstošas sāpes rīklē, bojājumi mutē, nespēks vai drudzis;
- deguna asiņošana, ādas asiņošana;
- sejas, kāju vai pēdu tūska;
- samazināts urīna daudzums ar izteiktu nogurumu;
- stipras galvassāpes vai kakla stīvums;
- sāpes krūtīs;
- neskaidra apziņa.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Diklofenaks

Diklofenaka pārdozēšanas gadījumā nenovēro tipisku klīnisko ainu. Pārdozēšana var izraisīt šādus simptomus: vemšanu, asiņošanu KZT, caureju, reiboni, troksni ausīs vai krampjus. Smagas saindēšanās gadījumā iespējama akūta nieru mazspēja un aknu bojājumi, tāpat iespējams elpošanas nomākums un cianoze.

Vitamīns B₁

Tiamīnam ir plašs terapeitiskais diapazons. Ļoti lielām devām (vairāk par 10 g) ir gangliju bloķējoša iedarbība, un kas līdzīgi kurārei nomāc nervu impulsu vadītspēju.

B₆ vitamīns

B₆ vitamīna toksisks potenciāls ir ļoti zems. Ilgstoša ārstēšana (ilgāk par 6-12 mēnešiem) ar dienas devu, kas pārsniedz 50 mg B₆ vitamīna, var izraisīt perifēro sensoro neiropātiju. Nepārtraukta B₆ vitamīna uzņemšana devā vairāk nekā 1 g un vairāk nekā divus mēnešus ilgi, var radīt neirotoksisku iedarbību.

Lietojot vairāk nekā 2 g dienā ļoti retos gadījumos ziņots par neiropātiju ar ataksiju un jušanas traucējumiem, epileptiskiem krampjiem ar izmaiņām EEG un ļoti retos gadījumos hipohromo anēmiju un seborejisko dermatītu.

B₁₂ vitamīns

Pēc lielu devu parenterālas ievadīšanas (retos gadījumos arī pēc iekšķīgas lietošanas) tika novērotas alerģiskas reakcijas, ekzematozas ādas izmaiņas un pinnes.

Pārdozēšanas ārstēšana

Diklofenaks

Nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana parasti ir simptomātiska un ietver dzīvībai svarīgu funkciju kontroli. Perorāli ieņemtas devas gadījumā jārekomendē kuņģa skalošana, aktīvā ogle un caurejas līdzekļi.

Ārstēšana parasti ir uzturoša un simptomātiska, un to var piemērot tādu komplikāciju, kā hipotensijas, nieru mazspējas, krampju, KZT darbības traucējumu vai elpošanas nomākuma gadījumā.

Īpaši pasākumi, kā forsētā diurēze, dialīze vai hemoperfūzija, varētu nepalīdzēt izvadīt NPL (arī diklofenaku) no organisma, jo tas aktīvi saistās ar plazmas olbaltumvielām un ātri metabolizējas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nesteroīds pretiekaisuma/pretsāpju līdzeklis. Diklofenaks, kombinācijas.

ATĶ kods: M01AB55

Diclovit ir nātrija diklofenaka un neurotopo vitamīnu B₁, B₆ un B₁₂ kombinācija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Diklofenaks ir nesteroīda aktīvā substance, kam ir pretreimatisma, pretiekaisuma, analgētiskas, kā arī antipirētiskas īpašības un tās iedarbība galvenokārt saistās ar prostaglandīnu sintēzes inhibēšanu. Lielas devas īslaicīgi kavē eksperimentāli izraisītu trombocītu agregāciju.

Cilvēkam, diklofenaks mazina sāpes, pietūkumu un drudzi, ko izraisa iekaisuma procesi. Turklāt diklofenaks kavē ADF un kolagēna inducētu trombocītu agregāciju.

Vitamīni B₁ (tiamīns), B₆ (piridoksīns), un B₁₂ (kobalamīnu) ir vielmaiņas procesu koenzīmi, tas galvenokārt novērojams neirālā metabolismā, kas labvēlīgi ietekmē diklofenaka analgētisko efektu.

Šo vitamīnu terapeitiska lietošana saistībā ar nervu sistēmas traucējumiem kalpo vitamīna deficītu pavadošā stāvokļa neitralizēšanai (iespējams, sakarā ar traucējumu izraisītu palielinātu pieprasījumu), kā arī, lai veicinātu dabiskos atjaunošanās mehānismus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Diklofenaks

Uzsūkšanās

Diklofenaks pilnīgi absorbējas.

Terapeitiskā koncentrācija plazmā: vidēji 0,7 – 2,0 µg/ml.

Pēc 50 mg devas ievadīšanas maksimālā koncentrācija plazmā 1.5 µg/ml (5 µmol/l) tiek sasniegta vidēji pēc 2 h. Pastāv lineāra sakarība starp devu un absorbēto devu.

Pasāža caur kuņģi ir lēnāka, ja kapsulas tiek lietotas ēšanas laikā vai pēc ēšanas, nekā tad, ja tās tiek lietotas pirms ēdienreizēm, tomēr diklofenaka daudzums, kas uzsūcas, paliek tas pats.

Apmēram puse no uzņemtā diklofenaka daudzuma metabolizējas pirmajā pasāžā caur aknām ("pirmā loka" efekts), kas rada biopieejamības atšķirības pēc iekšķīgas un rektālas ievadīšanas attiecībā pret parenterālu ievadīšanu.

Farmakokinētika nemainās pēc atkārtotas lietošanas. Uzkrāšanās nenotiek, ja tiek ievēroti ieteiktie intervāli starp devām.

Izkliede

Aptuveni 99,7% diklofenaka saistās ar olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīniem.

Šķīstamais diklofenaka izklijdes tilpums ir 0,12 - 0,17 l/kg.

Diklofenaks nokļūst sinoviālajā šķidrumā, kur maksimālā koncentrācija ir novērojama pēc 2-4 stundām pēc koncentrācijas maksimuma sasniegšanas plazmā. Šķīstamais eliminācijas pusperiods no sinoviālā šķidruma ir 3-6 stundas. Rezultātā pat 2 stundas pēc maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanas, aktīvās vielas koncentrācija sinoviālajā šķidrumā ir augstāka kā plazmā un paliek augstāka līdz pat 11 stundām.

Biotransformācija

Biotransformācija daļēji notiek veselas molekulas glikuronizēšanās ceļā, bet galvenokārt vienreizēji vai vairākkārtēji hidroksilējoties un metoksilējoties. Tādējādi izveidojas vairāki fenola struktūras metabolīti, kas pēc tam tiek plaši konjugēti ar glikuronskābi. Divi no fenola metabolītiem ir farmakoloģiski aktīvi, taču ievērojami mazāk aktīvi kā diklofenaks.

Eliminācija

Diklofenaks eliminējas no plazmas ar sistēmisko klīrensu 263 ± 56 ml/min (vidējais ± SK). Terminālais eliminācijas pusperiods ir 1- 2 stundas. Arī 4 metabolītiem, tai skaitā 2 aktīviem

metabolītiem, ir īss eliminācijas pusperiods- 1 līdz 3 stundas. Viena metabolīta (3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenaka) pusperiods plazmā ir daudz ilgāks, tomēr šis savienojums ir praktiski neaktīvs.

Aptuveni 60% lietotās devas izdalās ar urīnu kā neskartas molekulas glikuronīdu konjugāts, kā arī kā metabolīti, vairums, no kuriem arī ir glikuronīdu konjugātu formā. Mazāk nekā 1% vielas izdalās neizmainītā veidā. Devas atlikusī daļa metabolītu formā eliminējas kopā ar žulti un izkārnījumiem.

Tiamīns

Tiamīna uzsūkšanos veic no devas atkarīgs divkāršs transporta mehānisms, proti, aktīvā resorbcija, ja ievadītā deva ir līdz 2 μmol, un pasīvā difūzija, lietojot lielākas devas.

Eliminācijas pusperiods sasniedz aptuveni 4 stundas. Cilvēka organisms var uzkrāt apmēram 30 mg tiamīna. Tiamīna ātrā metabolisma dēļ rezerves uzkrāšanas iespējas ir diezgan ierobežotas (4-10 dienas).

Piridoksīns

Piridoksīns ātri uzsūcas, galvenokārt augšējā KZT daļā, un izdalās maksimāli 2 līdz 5 stundu laikā.

Organisms var uzkrāt apmēram 40 līdz 150 mg. Daudzums, kas izdalās ar urīnu, sastāda 1,7 un 3,6 mg dienā.

Cianokobalamīns

Uzsūkšanās no KZT notiek ar divu mehānismu palīdzību:

- atbrīvojoties ar kuņģa skābes palīdzību un tūlītēji saistoties pie iekšējā faktora,
- ar pasīvās plūsmas palīdzību asinīs neatkarīgi no iekšējā faktora.

Lietojot devas, kas pārsniedz 1,5 μg, otrais mehānisms kļūst svarīgāks.

Pacientiem ar perniciozo anēmiju, lietojot iekšīgi 100 μg un vairāk, konstatētais uzsūkšanās daudzums ir aptuveni 1%.

B₁₂ vitamīns galvenokārt tiek uzkrāts aknās, ikdienā ir nepieciešams apmēram 1 μg. Apmatīgai nepieciešamais daudzums ir 2,5 μg B₁₂ vitamīna dienā vai 0,05% no kopējā organismā uzkrātā apjoma.

B₁₂ vitamīns galvenokārt izdalās ar žulti, un lielākā daļa reabsorbējas ar enterohepatiskās cirkulācijas palīdzību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Diklofenaks

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku, neskaitot jau citās zāļu apraksta nodaļās pieminēto risku, cilvēkam. Diklofenaka hroniskā toksicitāte pētījumos ar dzīvniekiem izpaudās galvenokārt KZT bojājumu un čūlas veidā. Divus gadus ilgušos, toksicitātes pētījumos ar žurkām, kuras ārstēja ar diklofenaku, novēroja sirds asinsvadu trombotiskas oklūzijas pieaugumu, kas bija atkarīgs no devas.

Eksperimentālos reproduktīvās toksicitātes pētījumos dzīvniekiem diklofenaks nomāca ovulāciju trušiem, kā arī izraisīja implantācijas un agrīnās embrija attīstības traucējumus žurkām. Diklofenaks paildzināja grūtniecības periodu un dzemdības. Diklofenaka iespējamā embriotoksicitāte tika pētīta trim dzīvnieku sugām (žurkām, pelēm un trušiem). Lietojot mātītei toksiskas devas, konstatēja augļa bojāeju un aizkavētu augšanu. Ņemot vērā pieejamos datus, diklofenaks tiek uzskatīts par neteratogēnisku. Devas, kas nebija toksiskas mātītei, neietekmēja pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas. Diklofenaka neliela ietekme uz reproduktivitātes raksturlielumiem un dzemdībām, kā arī uz *ductus arteriosus* kontrakcijām dzemdē ir prostaglandīnu sintēzes inhibitoru klases farmakoloģiskās sekas.

Vitamīni B₁, B₆ un B₁₂

B₁, B₆ un B₁₂ vitamīnu toksicitāte ir ļoti zema. Dati, kas pieejami, līdž šim nenorāda uz iespējamu risku cilvēkam. Literatūrā nav nekādas norādes par kancerogēnu, mutagēnu vai teratogēnu potenciālu vitamīniem B₁, B₆ un B₁₂.

Hroniskā toksicitāte

Ļoti lielas B₁ vitamīna devas dzīvniekiem izraisa bradikardiju. Turklāt pievienojas tādi simptomi kā autonomo gangliju un muskuļu gala šķiedru blokāde.

Suņiem iekšķīga B₆ vitamīna lietošana devās 150-200 mg uz kg ķermeņa masas dienā 100-107 dienu laikā izraisīja ataksiju, miastēniju, līdzsvara traucējumus, kā arī aksonu un mielīna apvalku deģeneratīvas izmaiņas. Turklāt pētījumos ar dzīvniekiem pēc lielu B₆ vitamīna devu lietošanas tika novēroti krampji un koordinācijas traucējumi.

Mutagēnā un kancerogēnā ietekme

Regulāras klīniskās lietošanas laikā vitamīnu B₁ un B₆ mutagēna ietekme nav sagaidāma.

Ilgtermiņa pētījumi dzīvniekiem par kancerogēnu potenciālu tiamīnam un B₆ vitamīnam nav veikti.

Reproduktīvā toksicitāte

Tiamīns tiek aktīvi transportēts auglī. B₁ vitamīna koncentrācija auglī un jaundzimušajam pārsniedz koncentrāciju mātei. Sistemātiski cilvēka embrija un augļa attīstības pētījumi ir veikti ar B₁ vitamīna devām, kas pārsniedz norādītās parastās ikdienas prasības.

B₆ vitamīns dzīvniekiem nav pietiekami pētīts. Embriotoksicitātes pētījums žurkām neliecināja par teratogēnu potenciālu. Ļoti lielu B₆ vitamīna devu ievadīšana žurku tēviņiem izraisīja kaitīgu ietekmi uz spermatogēnēzi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs: povidons, metakrilskābes etilakrilāta kopolimērs (1:1), trietilcitrāts, talks.

Kapsulas apvalks: sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), želatīns.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH alumīnija blisteri ar 30 vai 50 kapsulām kartona kārbā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai citus izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austrija.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

99-0236

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

7.06.2004/03.08.2009

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2022