

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voltaren 25 mg/ml injeksjonsvæske / konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder 25 mg diklofenaknatrium.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml inneholder natriummetabisulfitt 0,67 mg, benzylalkohol 40 mg, propylenglykol 200 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske/konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Ampuller av klart glass med et blått brekkpunkt og en rød og to grønne ringer.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ureterstensmerter. Postoperativ smerte.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Som en generell anbefaling, bør dosen tilpasses individuelt. Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4).

Voksne

Injeksjoner bør ikke gis i mer enn to påfølgende dager, da andre administrasjonsformer er å foretrekke ved lengre tids behandling, se Administrasjonsmåte for ytterligere informasjon.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen justering av startdosen er vanligvis nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 4.4). Det anbefales å utvise forsiktighet hos eldre på grunn av generelle medisinske årsaker spesielt hos skjøre eldre pasienter og hos pasienter med lav kroppsvekt.

Etablert hjerte- og karsykdom eller signifikante kardiovaskulære risikofaktorer

Behandling med Voltaren er generelt ikke anbefalt til pasienter med etablert hjerte- og karsykdom eller ukontrollert høyt blodtrykk. Ved behov bør Voltaren kun gis til pasienter med etablert hjerte- og karsykdom, ukontrollert høyt blodtrykk eller signifikante risikofaktorer for hjerte- og karsykdom etter en grundig vurdering og da kun i doser ≤ 100 mg daglig ved behandling over mer enn 4 uker (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Voltaren er kontraindisert hos pasienter med nyresvikt ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Det er ikke gjort noen spesifikke studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og det kan derfor ikke gis noen anbefaling om dosejustering. Forsiktighet bør utvises ved behandling med Voltaren hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Voltaren er kontraindisert hos pasienter med leversvikt (se pkt. 4.3).

Det er ikke gjort noen spesifikke studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det kan derfor ikke gis noen anbefaling om dosejustering. Forsiktighet bør utvises ved behandling med Voltaren hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Injeksjonsvæske / intramuskulært: Følgende rettleddning for intramuskulær injeksjon bør følges for å unngå skade på nerver eller annet vev på injeksjonsstedet (som kan føre til muskelsvakhet, muskellammelse, hypoestesi og embolia cutis medicamentosa (Nicolau-syndrom)).

Voksne: 1 ampulle (75 mg) dypt intramuskulært i glutealregionens øvre laterale kvadrant ved bruk av aseptisk teknikk. Ved utilstrekkelig effekt etter 30 minutter gis ytterligere 1 ampulle på motsatt sides glutealregion. Engangssprøyter med gummipakning bør anvendes. Injeksjoner bør ikke gis i mer enn to påfølgende dager, da andre administrasjonsformer er å foretrekke ved lengre tids behandling. Injeksjonsvæsken anbefales ikke brukt til barn.

Intravenøs infusjon ved postoperativ smerte: Voksne: 1 eller unntaksvis 2 infusjoner pr. døgn. Må ikke gis som intravenøs bolusinjeksjon. 3 ml (75 mg) fortynnes i 100-500 ml natriumklorid 0,9 % eller glukose 5 % begge bufret med natriumhydrogenkarbonat og infunderes over 0,5-2 timer. Maksimal døgndose 150 mg. Behandlingen bør ikke overskride 2 døgn. Intravenøs infusjon bør kun gis på sykehus (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, natriummetabisulfitt eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere gastrointestinale blødninger, perforasjoner eller sår ved bruk av NSAIDs. Pågående eller tidligere tilbakevendende peptisk sår/blødning (to eller flere atskilte episoder med påvist sår eller blødning).
- Pågående magesår eller sår i tarm, blødninger eller perforasjoner (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).
- Pasienter der acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs har forårsaket astma, urticaria angioødem, eller akutt rhinitt (dvs. NSAID-induserte kryssreaktivitetsreaksjoner) (se pkt. 4.4).
- Leversvikt.
- Nyresvikt ($GFR < 15 \text{ ml/min./1,73 m}^2$).
- Hjertesvikt (NYHA II-IV), iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom.
- Graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.2 og GI- og kardiovaskulær risiko under).

Instruksjonene for intramuskulær injeksjon må følges nøye for å unngå skadevirkninger på injeksjonsstedet, som kan føre til muskelsvekkelse, muskellammelse, hypoestesi, embolia cutis medicamentosa (Nicolau-syndrom) og nekrose på injeksjonsstedet.

Gastrointestinale effekter

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner har vært rapportert for alle NSAIDs, inkludert diklofenak, på ethvert tidspunkt under behandlingen. Dette kan oppstå med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige plager. Slike bivirkninger kan være fatale og de gir generelt alvorligere

konsekvenser hos eldre. Eldre har høyere frekvens av NSAIDs-relaterte bivirkninger, dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale.

Som for alle NSAIDs, inkludert diklofenak, er nøye medisinsk overvåkning nødvendig hos pasienter med symptomer som indikerer gastrointestinale forstyrrelser, eller med en historie som tyder på magesår eller sår i tarm, blødninger eller perforasjon (se pkt. 4.8), og som får Voltaren. Spesiell forsiktighet bør utvises hos disse pasientene. Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon øker med høyere NSAIDs-dose, og er økt hos pasienter med tidligere sår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning eller perforasjon, og hos eldre. Hos slike pasienter bør behandlingen initieres og holdes på laveste effektive dose. Ulcusprofylakse (f.eks. med misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes til disse pasientene, samt hos pasienter som samtidig behandles med lavdose acetylsalisylsyre (ASA) eller andre legemidler som øker faren for gastrointestinale hendelser.

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør anmodes om å kontakte legen sin ved uvanlige abdominale symptomer (særlig blødning) – spesielt under oppstart av behandlingen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig benytter legemidler som øker faren for sår eller blødning, slik som systemiske kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller midler med platehemmende effekt, som ASA (se pkt. 4.5).

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), og nøye medisinsk overvåking er nødvendig, da slik sykdom kan forverres (se pkt. 4.8).

Økt risiko for gastrointestinale anastomoselekkasje kan være forbundet ved bruk av NSAIDs, inkludert diklofenak. En grundig medisinsk overvåking og forsiktighet ved bruk av diklofenak etter gastrointestinal kirurgi anbefales.

Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår under behandling med NSAIDs, bør behandlingen avsluttes.

Kardiovaskulære effekter

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av diklofenak, spesielt i høye doser (150 mg daglig) og ved langtidsbehandling, kan være forbundet med en økning i risiko for arterielle tromboser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag).

Pasienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (for eksempel hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) bør bare behandles med diklofenak etter nøye vurdering, og kun med doser ≤ 100 mg daglig når behandlingen har en varighet på mer enn 4 uker. Siden de kardiovaskulære risikoene kan øke med økt dose og varighet av behandling, bør laveste effektive dose brukes i kortest mulig tid. Pasientens behov for behandling av symptomer og respons på behandlingene skal evalueres jevnlig, særlig når behandlingen varer i mer enn 4 uker.

Pasienter bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på alvorlige arteriotrombotiske hendelser (for eksempel brystmerter, kortpustethet, svakhet, slørete tale) som kan oppstå uten forvarsel. Pasienter skal oppfordres til å oppsøke lege umiddelbart ved slike symptomer.

Hematologiske effekter

Ved langvarig bruk av Voltaren eller andre NSAIDs, anbefales det å utføre blodanalyser. Som for andre NSAIDs, kan plateaggregeringen hemmes forbigående av diklofenak. Pasienter med koagulasjonsforstyrrelse bør overvåkes nøye.

Respiratoriske effekter

NSAIDs-reaksjoner som forverring av astma (såkalt analgetikaintoleranse/analgetikaastma), Quinckes ødem eller urticaria forekommer hyppigere hos pasienter med astma, sesongavhengig allergisk rhinitt, hevelse i neseslimhinnene (nasale polypper), kronisk obstruktive lungesykdommer (KOLS) eller kroniske respiratoriske infeksjoner (særlig dersom de er forbundet med symptomer som ligner allergisk rhinitt) enn hos andre pasienter. Særlig forsiktighet (nødberedskap) bør derfor utvises hos

slike pasienter. Dette gjelder også for pasienter som er allergiske overfor andre substanser og reagerer med f.eks. hudreaksjoner, hudkløe eller urticaria.

Spesiell forsiktighet anbefales ved parenteral bruk av Voltaren hos pasienter med bronkial astma siden symptomene kan forverres.

Leverfunksjon

På grunn av fare for forverring er nøye medisinsk oppfølging nødvendig når Voltaren forskrives til pasienter med nedsatt leverfunksjon. NSAIDs, inkludert diklofenak, kan medføre at verdiene til ett eller flere leverenzym øker. Ved langtidsbehandling med Voltaren (f.eks. med enterotabletter eller stikkpiller) bør derfor leverfunksjonen kontrolleres regelmessig av forsiktighetshensyn. Ved unormale leverfunksjonsverdier som vedvarer eller forverres, ved kliniske tegn eller symptomer som tyder på utvikling av leversykdom eller hvis det oppstår andre utslag (f. eks. eosinofili, utslett) bør preparatet seponeres. Hepatitt kan oppstå uten forvarsel ved bruk av diklofenak. Forsiktighet bør utvises ved bruk av Voltaren hos pasienter med hepatisk porfyri siden preparatet kan utløse anfall.

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs, inkludert Voltaren (se pkt. 4.8). Slike bivirkninger kan være dødelige. Pasientene synes å være mest utsatt for denne typen reaksjoner tidlig i behandlingen; de fleste tilfeller oppstår i løpet av første behandlingsmåned. Voltaren bør seponeres dersom pasienten får utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

Nyrefunksjon

Forsiktighet, overvåking og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon, mild til moderat hjertesvikt, redusert nyrefunksjon, eldre, pasienter som får samtidig behandling med diuretika eller legemidler som kan ha betydelig effekt på nyrefunksjonen, og/eller pasienter med betydelig redusert ekstracellulært volum av ulik årsak, f. eks. før og etter omfattende operasjoner (se pkt. 4.3) fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs, inkludert diklofenak. Overvåking av nyrefunksjonen anbefales i slike tilfeller som en forholdsregel. Når behandlingen avsluttes, vil verdiene normalt gå tilbake til samme nivå som før behandling.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Det har blitt rapportert om reaksjoner på injeksjonsstedet etter intramuskulær injeksjon av diklofenak, herunder nekrose på injeksjonsstedet og embolia cutis medicamentosa, også kjent som Nicolau-syndrom (særlig etter utilsiktet subkutan injeksjon). I tillegg til uhensiktsmessig injeksjonsteknikk kan diklofenak også bidra til utviklingen av Nicolau-syndrom på grunn av dets vasokonstriktive egenskap. Følg retningslinjene for valg av kanyle og injeksjonsteknikk ved intramuskulær injeksjon av diklofenak (se pkt. 4.2 og 6.6)). Hvis det oppstår tegn eller symptomer på Nicolausyndrom, skal pasienten raskt gis medisinsk behandling.

Allergiske reaksjoner

Som for andre NSAIDs, kan allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner oppstå i sjeldne tilfeller ved bruk av diklofenak uten tidligere eksponering for legemidlet. Overfølsomhetsreaksjoner kan også utvikle seg til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaksjon som kan resultere i hjerteinfarkt. Symptomer kan omfatte brystmerter som oppstår i forbindelse med en allergisk reaksjon på diklofenak.

Eldre pasienter

Det anbefales å utvise forsiktighet hos eldre på grunn av generelle medisinske årsaker spesielt hos skjøre eldre pasienter og hos pasienter med lav kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Andre vurderinger

På grunn av risiko for additive bivirkninger, bør samtidig bruk med andre systemiske NSAIDs, inkludert cox-2-hemmere, unngås (se pkt. 4.5).

Som andre NSAIDs, kan diklofenak maskere symptomer på infeksjon pga. preparatets farmakodynamiske egenskaper.

Ved langtidsbruk (> 3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i 3 ml, og er så godt som “natriumfritt”.

Dette legemidlet inneholder natriummetabisulfitt, som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

Legemidlet inneholder også 120 mg benzylalkohol i 3 ml, tilsvarende 40 mg/ml.

Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon, samt hos gravide og ammende, på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Voltaren injeksjonsvæske skal ikke gis til premature eller nyfødte babyer. Benzylalkohol kan forårsake toksiske og anafylaktiske reaksjoner hos spedbarn og barn opptil 3 år.

Legemidlet inneholder også 600 mg propylenglykol i 3 ml tilsvarende 200 mg/ml.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende interaksjoner har forekommet ved bruk av Voltaren injeksjonsvæske og/eller andre diklofenakformuleringer:

- *CYP2C9-hemmere*: Forsiktighet anbefales dersom diklofenak forskrives sammen med CYP2C9-hemmere (som vorikonazol). Dette kan medføre signifikant økning av maksimal plasmakonsentrasjon og eksponering for diklofenak.
- *CYP2C9-indusere*: Forsiktighet anbefales dersom diklofenak forskrives sammen med CYP2C9-indusere (som rifampicin). Dette kan medføre signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjon og eksponering for diklofenak.
- *Antikoagulantia og platehemmere*: Forsiktighet anbefales siden samtidig bruk kan øke blødningsrisikoen (se pkt.4.4). Det er rapporter om økt blødningsrisiko hos pasienter som bruker diklofenak og antikoagulantia samtidig, selv om klinisk forskning ikke ser ut til å indikere at diklofenak påvirker effekten av antikoagulantia. Det anbefales derfor en nøye overvåkning av slike pasienter.
- *Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)*: Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- *Kortikosterioder*: Samtidig bruk av diklofenak og andre systemiske NSAIDs og kortikosteroider kan øke hyppigheten av gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4). Økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger.
- *Diuretika og antihypertensiva*: Som for andre NSAIDs, kan samtidig bruk av diklofenak og diuretika eller antihypertensiva (f.eks. betablokkere, ACE-hemmere) forårsake nedsatt antihypertensiv effekt. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet. Pasienter, særlig eldre, bør måle blodtrykket sitt jevnlig. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert. Overvåkning av nyrefunksjonen etter initiering av samtidig bruk, og deretter periodisk, bør vurderes. Dette spesielt for diuretika og ACE-hemmere pga. økt risiko for nefrotoksitet (se pkt. 4.4).
- *Metotreksat*: NSAIDs, inkludert diklofenak, kan hemme den tubulære sekresjonen, det kan også være metabolsk interaksjon, med derav minsket clearance. Dette kan føre til økt nivå av metotreksat, noe som øker risiko for forsterket effekt og økt toksisitet av metotreksat. Forsiktighet anbefales når NSAIDs, inkludert diklofenak, gis mindre enn 24 timer før eller etter

behandling med metotreksat. Ved høydosebehandling med metotreksat bør samtidig bruk av NSAIDs unngås. En eventuell interaksjon mellom NSAIDs og metotreksat skal overveies også ved lavdosebehandling med metotreksat, spesielt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

- *Ciklosporin og takrolimus*: Ved samtidig behandling med diklofenak og ciklosporin er det observert en relativ høy frekvens av nefrotoksisitet (økende serumkreatinin) med stigende blodtrykk. Etter en oral enkel dose av ciklosporin til friske forsøkspersoner som hadde inntatt diklofenak til *steady state*, var det en dobling av diklofenaks plasmakonsentrasjon. Ved en eventuell kombinasjonsbehandling bør diklofenakdosen halveres, eventuelt unngå kombinasjonen. Samtidig bruk med takrolimus kan også gi økt nefrotoksisitet.
- *Legemidler som forårsaker hyperkalemi*: Samtidig forskrivning av kaliumsparende diuretika, ciklosporin, takrolimus eller trimetoprim kan være assosiert med økte serumkaliumnivåer, som derfor bør monitoreres ofte (se pkt. 4.4).
- *Litium*: Diklofenak nedsetter litiums renale clearance med ca. 20 %, hvilket fører til øket serumkonsentrasjon av litium. Overvåkning av litium-nivået i serum anbefales. Kombinasjonen bør unngås, dersom det ikke er mulig med frekvente serumkontroller av litium for å kontrollere dosen.
- *Digoksin*: Ved samtidig bruk kan diklofenak øke plasmakonsentrasjonen av digoksin. Overvåkning av digoksin-nivået i serum anbefales.
- *Antidiabetika*: Kliniske studier har vist at diklofenak kan gis sammen med orale antidiabetika uten å påvirke deres kliniske effekt. Det er imidlertid rapportert om enkelttilfeller av både hypoglykemiske og hyperglykemiske effekter som har påkrevet doseendringer av antidiabetiske substanser under behandling med diklofenak. Av forsiktighetshensyn anbefales derfor overvåkning av blodsukknivået ved samtidig behandling. Det er også rapportert isolerte tilfeller av metabolsk acidose ved samtidig bruk av diklofenak og metformin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- *Kinoloner*: Det er rapportert isolerte tilfeller av kramper som følge av samtidig bruk av kinoloner og NSAIDs.
- *Andre NSAIDs*: Samtidig bruk av diklofenak og andre systemiske NSAIDs (se pkt. 4.4) anbefales ikke pga. økt mulighet for gastrointestinal toksisitet og liten eller ingen økning i effekten.
- *Probenecid*: Noen få studier bekrefter at samtidig administrering av probenecid kan øke plasmakonsentrasjonen av NSAIDs.
- *Kolestipol og kolestyramin*: Disse substansene kan forårsake forsinket eller nedsatt absorpsjon av diklofenak. Det er derfor anbefalt å administrere diklofenak minst én time før eller 4 til 6 timer etter administrering av kolestipol/kolestyramin.
- *Fenytoin*: Ved samtidig bruk av fenytoin og diklofenak anbefales kontroll av fenytoin plasmakonsentrasjon pga. forventet økt eksponering for fenytoin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen er diklofenak ikke anbefalt til kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Voltaren injeksjonsvæske inneholder benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var øket fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet.

I dyrestudier har prostaglandinsyntesehemmere resultert i økning av pre- og post-implantasjonstap og embryonal/føtal dødelighet. I tillegg er det blitt rapportert økte forekomster av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som har fått en prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen.

Bruk av diklofenak etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt,

men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg har det etter behandling i andre trimester vært rapportert tilfeller av konstriksjon av ductus arteriosus. De fleste tilfellene opphørte etter seponering av behandlingen. Derfor bør diklofenak ikke brukes under første og andre trimester av svangerskapet hvis ikke strengt nødvendig. Dersom diklofenak brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller som er i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og forekomst av konstriksjon av ductus arteriosus bør overvåkes dersom diklofenak anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Diklofenak skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller konstriksjon av ductus arteriosus blir påvist.

Brukt i tredje trimester kan prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter for fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
- renal dysfunksjon (se over),

for moren og det nyfødte barnet:

- mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser,
- hemming av rieaktivitet og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Diklofenak er derfor kontraindisert under graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3).

Amming

Som andre NSAIDs passerer diklofenak over i morsmelk i små mengder. Voltaren skal derfor ikke brukes under amming. Dette for å unngå uønskede effekter hos barnet.

Fertilitet

Som for andre NSAIDs, kan bruk av Voltaren redusere fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av Voltaren vurderes (se pkt. 5.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Voltaren antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at diklofenak kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes. Pasienter som opplever synsforstyrrelser, svimmelhet, vertigo, søvnighet eller andre forstyrrelser i sentralnervesystemet under bruk av Voltaren, bør la være å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller spontan- eller litteraturreporter (Tabell 1) er listet opp etter MedDRA organklasser. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de vanligste bivirkningene først. Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger er observert med Voltaren injeksjonsvæske og/eller andre diklofenakformuleringer, enten ved korttids- eller langtidsbruk. De vanligste bivirkningene er av gastrointestinal natur. Peptiske sår, perforasjoner og gastrointestinale blødninger, som kan være fatale – særlig hos eldre, kan forekomme.

Tabell 1**Infeksiøse og parasittære sykdommer**

Svært sjeldne:	Abscesser på injeksjonsstedet.
----------------	--------------------------------

Ikke kjent	Nekrose på injeksjonsstedet
------------	-----------------------------

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne:	Trombocytopeni, leukopeni, anemi (inkludert hemolytisk og aplastisk anemi), agranulocytose.
----------------	---

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Hypersensitivitet, anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner (inkludert hypotensjon og sjokk).
----------	--

Svært sjeldne:	Angioødem (inkludert ansiktsødem).
----------------	------------------------------------

Psykiatriske lidelser

Svært sjeldne:	Desorientering, depresjon, søvnløshet, mareritt, irritabilitet, psykotiske forstyrrelser.
----------------	---

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:	Hodepine, svimmelhet.
----------	-----------------------

Sjeldne:	Søvnighet.
----------	------------

Svært sjeldne:	Parestesi, svekket hukommelse, kramper, angst, tremor, aseptisk meningitt, dysgeusi, cerebrovaskulær hendelse.
----------------	--

Øyesykdommer

Svært sjeldne:	Synssvekkelse, tåkesyn, diplopi.
----------------	----------------------------------

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige:	Vertigo.
----------	----------

Svært sjeldne:	Tinnitus, nedsatt hørsel.
----------------	---------------------------

Hjertesykdommer

Mindre vanlige*:	Hjerteinfarkt, hjertesvikt, palpitasjoner, brystmerter.
------------------	---

Ikke kjent:	Kounis syndrom
-------------	----------------

Karsykdommer

Svært sjeldne:	Hypertensjon, vaskulitt.
----------------	--------------------------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne:	Astma (inkludert dyspné).
----------	---------------------------

Svært sjeldne:	Pneumonitt.
----------------	-------------

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige:	Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, dyspepsi, abdominal smerte, nedsatt appetitt.
----------	--

Sjeldne:	Gastritt, gastrointestinal blødning, hematemese, blodig diaré, melena, gastrointestinale sår (med eller uten blødninger eller perforeringer).
----------	---

Svært sjeldne:	Kolitt (inkludert blodig kolitt og forverring av ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom), konstipasjon, stomatitt (inkludert ulcerøs stomatitt), glossitt, øsofagussykdommer, intestinal diafragmasykdom, pankreatitt.
----------------	--

Ikke kjent	Iskemisk kolitt
------------	-----------------

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	Forhøyede transaminaser.
----------	--------------------------

Sjeldne:	Hepatitt, gulsott, leversykdom.
----------	---------------------------------

Svært sjeldne:	Fulminant hepatitt, levernekrose, leversvikt.
----------------	---

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	Utslett.
Sjeldne:	Urticaria.
Svært sjeldne:	Bulløs dermatitt, eksem, erytem, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), eksfoliativ dermatitt, alopeci, fotosensibiliseringsreaksjoner, purpura, Henoch-Schonlein purpura, pruritus.

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjeldne:	Akutt nyreskade (akutt nyresvikt), hematuri, proteinuri, nefrotisk syndrom, tubulointerstitiell nefritt, renal papillær nekrose.
----------------	--

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige:	Reaksjon på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet
Sjeldne:	Ødem, nekrose på injeksjonsstedet.
Ikke kjent:	Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-syndrom)

* Hyppigheten reflekterer data fra langvarig behandling med en høy dose (150 mg/dag).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*Arterielle tromboser*

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av diklofenak, spesielt i høye doser (150 mg daglig) og ved langtidsbehandling, kan være forbundet med en økning i risiko for arterielle tromboser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Visuelle effekter

Synsforstyrrelser som synssvekkelse, tåkesyn eller diplopi ser ut til å være NSAID-klasseeffekter og er vanligvis reversible ved seponering. En sannsynlig mekanisme for synsforstyrrelsene er inhiberingen av prostaglandinsyntesen og andre relaterte forbindelser som endrer reguleringen av blodstrømmen til retina som kan resultere i potensielle endringer i synet. Hvis slike symptomer oppstår under behandling med diklofenak, kan en oftalmologisk undersøkelse vurderes for å utelukke andre årsaker.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke noe typisk klinisk bilde assosiert med overdosering av diklofenak. Symptomer på overdosering kan være oppkast, gastrointestinale blødninger, diaré, svimmelhet, tinnitus eller kramper. Ved alvorlig forgiftning kan akutt nyresvikt og leverskade forekomme.

Behandling av akutt forgiftning med NSAIDs, inkludert diklofenak, består hovedsakelig av støttende og symptomatisk behandling.

Følgende terapeutiske mål bør tas i tilfelle overdosering:

Støttende tiltak og symptomatisk behandling bør gis ved komplikasjoner som hypotensjon, nyresvikt, kramper, gastrointestinal sykdom og respirasjonsdepresjon.

Spesielle tiltak som forsert diurese, dialyse eller hemoperfusjon er trolig lite nyttig for å akselerere eliminasjonen av NSAIDs, inkludert diklofenak, på grunn av høy grad av proteinbinding og uttalt metabolisme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antireumatiske legemidler, ikke-steroider, eddiksyrederivater og lignende substanser ATC-kode: M01A B05.

Virkningsmekanisme

NSAID med uttalt analgetisk og antipyretisk effekt. Hemmingen av prostaglandinbiosyntesen, som er vist i forsøk, regnes for å være fundamental for virkningsmekanismen. Prostaglandiner spiller en vesentlig rolle for utviklingen av inflammasjon, smerte og feber.

Diklofenak natrium *in vitro* hemmer ikke proteoglycanbiosyntesen i brusk ved konsentrasjoner som tilsvarer dem som nås i mennesker. Prostaglandiner er involvert i eggøsning, bruk av prostaglandinbiosyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.6).

Farmakodynamisk effekt

I reumatiske sykdommer utløser de antiinflammatoriske og smertestillende egenskapene en klinisk respons som er karakterisert av markert lindring av symptomer som smerte ved hvile, smerte ved bevegelse, morgenstivhet og hevelse av leddene så vel som å gi en bedret funksjon.

Uttalt analgetisk effekt i løpet av 15-30 minutter ved moderat og sterk smerte av ikke-reumatisk opphav.

Ved post-traumatiske og postoperative inflammatoriske tilstander lindrer diklofenak både spontan smerte og smerte ved bevegelse og reduserer inflammatorisk hevelse og sårødemer. Morfinsparende ved postoperativ smerte.

Injeksjonsvæsken er spesielt egnet for initial behandling av inflammatoriske og degenerative reumatiske sykdommer og smertefulle tilstander som følge av inflammasjon av ikke-reumatisk opprinnelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Umiddelbar absorpsjon etter intramuskulær administrasjon.

Maks. plasmakonsentrasjon etter ca. 20 minutter

Etter intravenøs infusjon i 2 timer av 75 mg diklofenak er maks. plasmakonsentrasjon gjennomsnittlig ca. 1,9 mikrog/ml (5,9 mikromol/l). Raskere infusjoner gir høyere maks. plasmakonsentrasjoner, mens langsommere infusjoner gir platåkonsentrasjoner som etter 3-4 timer er proporsjonale med infusjonshastigheten. Derimot reduseres plasmakonsentrasjonen raskt med en gang maks. nivået er nådd etter intramuskulær injeksjon eller administrasjon av enterotabletter eller stikkpiller.

Arealet under konsentrasjonskurven (AUC) etter intramuskulær eller intravenøs administrasjon er dobbelt så stort som etter oral eller rektal administrering siden halvparten av diklofenak metaboliseres i leveren ("first-pass" effekt), etter oral eller rektal administrering.

Farmakokinetikken endres ikke ved gjentatt dosering. Ingen akkumulering er observert ved anbefalte doseringsintervall.

Diklofenak ble detektert i lav konsentrasjon (100 ng/ml) i morsmelk hos en ammende mor. Den estimerte mengden inntatt av et spebarn som drikker morsmelk tilsvarer da en dose på 0,03 mg/kg/dag.

Biotransformasjon

99,7 % av diklofenak bindes til serumproteiner, hovedsakelig til albumin (99,4 %). Tilsynelatende distribusjonsvolum: 0,12-0,17 l/kg.

Diklofenak passerer over i synovialvæsken, hvor maksimumskonsentrasjoner kan måles 2-4 timer etter maks. plasmakonsentrasjoner. Tilsynelatende halveringstid for eliminasjon fra synovialvæsken: 3-6 timer. To timer etter at maks. plasmakonsentrasjon er nådd, er konsentrasjonen av aktiv substans i synovialvæsken alt høyere enn plasmakonsentrasjonen, og den forblir høyere i opp til 12 timer.

Biotransformering skjer delvis ved glukuronidering av det intakte molekylet, men hovedsakelig ved singel- og multipl hydroksylering og metoksylering. Resultatet er flere fenoliske metabolitter (3'-hydroksy-, 4'-hydroksy-, 5'-hydroksy-, 4',5'-dihydroksy og 3' hydroksy-4' metoksy-diklofenak)

som hovedsakelig endres til glukuronid konjugater. To av disse fenoliske metabolittene er biologisk aktive, men i mye mindre grad enn diklofenak.

Eliminasjon

Total systemisk clearance fra plasma: 263 ± 56 ml/min. Halveringstid i plasma: 1-2 timer. Fire av metabolittene, inkludert de to aktive, har også korte halveringstider på 1-3 timer. Én metabolitt, 3'-hydroksy-4' metoksy-diklofenak, har mye lenger halveringstid i plasma, men denne metabolitten er praktisk talt inaktiv.

60 % skilles ut i urinen som glukuronidkonjugater av det intakte molekylet eller av metabolittene. Mindre enn 1 % skilles ut som uendret substans. Resten av dosen skilles ut gjennom galle i fæces.

Linearitet/ikke-linearitet

Mengden absorbert er lineært proporsjonal med størrelsen på dosen.

Pasientfaktorer: Det er ikke observert relevante aldersavhengige forskjeller i legemidlets absorpsjon, metabolisme eller ekskresjon. Likevel har 15 minutters intravenøs infusjon gitt 50 % høyere plasmakonsentrasjon i noen få eldre pasienter enn ventet ut fra data fra unge, friske pasienter.

Når vanlig doseringsregime følges er det ikke, ut i fra enkeltdosekinetikken, grunnlag for å trekke noen slutning om at det vil skje akkumulering av uendret aktiv substans hos pasienter som lider av nedsatt nyrefunksjon. Ved en kreatinin-clearance på mindre enn 10 ml/min, er beregnet steady-state nivå av hydroksymetabolittene i plasma omtrent 4 ganger høyere enn hos normale individer.

Metabolittene elimineres imidlertid fullstendig via gallen.

Hos pasienter med kronisk hepatitt eller cirrhose uten leverinsuffisiens er kinetikken og metabolismen for diklofenak den samme som hos pasienter uten leversykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier har vist at NSAIDS (inkludert diklofenak) hemmer eggøsning hos kanin og implantering og placentadannelse hos rotte, og har forårsaket for tidlig lukking av ductus arteriosus hos rottefostre. Maternelle toksiske doser av diklofenak har hos rotte vært assosiert med vanskelige forløsninger, forlenget drektighetstid, redusert føtal overlevelse og vekst. De observerte effektene er farmakologiske konsekvenser av denne klassen prostaglandinsyntesehemmere (se pkt. 4.3 og pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol 6 mg, natriummetabisulfitt (E 223) 0,67 mg, benzylalkohol 40 mg, propylenglykol 200 mg, natriumhydroksid til pH 7,8-8, vann til injeksjonsvæsker til 1 ml.

6.2 Uforlikeligheter

Som en hovedregel skal ikke injeksjonsløsningen blandes med andre injeksjonsløsninger.

I infusjonsløsninger med natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml som ikke er tilsatt natriumhydrogenkarbonat er det risiko for overmetning som kan føre til krystalldannelse eller utfelling.

Tilsetting av andre legemidler til infusjonsløsningen er ikke undersøkt, og må frarådes.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Intravenøse infusjoner bør settes i gang straks etter tillaging av infusjonsløsningene.

Infusjonsløsningene bør ikke lagres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse glassampuller à 3 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ampullene er kun til engangsbruk. Injeksjonsvæsken bør brukes umiddelbart etter åpning. Ubrukt væske bør kastes. Kan gis enten intramuskulært eller intravenøst ved langsom infusjon etter fortynning i samsvar med følgende instruksjoner: 100-500 ml natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml bufres med 1 ml natriumhydrogenkarbonat 4,2 %. Innholdet fra Voltaren-ampullen tilsettes den bufrede løsningen. Bare klare løsninger kan brukes. Hvis krystaller eller utfelling oppdages, må ikke infusjonsløsningen brukes.

Infusjonsløsningen bør tillages like før bruk (maksimal holdbarhet 24 timer).

Egnet injeksjonsteknikk og kanylengde (i forhold til tykkelsen på pasientens glutealfett) må brukes for å unngå utilsiktet subkutan administrering ved injeksjon av Voltaren.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 7377

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1989

Dato for siste fornyelse: 8. oktober 2007

10. OPPDATERINGSDATO

19.12.2022