

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voltaren 25 mg enterotabletter
Voltaren 50 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 enterotablett inneholder henholdsvis 25 mg og 50 mg diklofenaknatrium

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver enterotablett inneholder henholdsvis 16 mg og 25 mg laktosemonohydrat og natriumstivelseglykolat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotabletter.

25 mg: Gul, rund, svakt utbuet på begge sider, med skåret kant. Den ene siden er merket "CG" og den andre er merket "BZ". Diameter: 7,2 mm.

50 mg: Lys brun, rund svakt utbuet på begge sider, med skåret kant. Den ene siden er merket "CG" og den andre er merket "GT". Diameter: 8,2 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reumatoid artritt. Juvenil reumatoid artritt. Artrose. Mb. Bekhterev. Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet.

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).

Kroniske tilstander (se pkt. 4.1 Indikasjoner): Barn over 6 år: 1 enterotablett à 25 mg morgen og kveld (doseringsområde 2-3 mg/kg/dag, delt på 2-3 doser).

Voksne og barn over 50 kg: 75-150 mg daglig fordelt på 2-3 doser avhengig av sykdomsaktiviteten.

Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet: Voksne: Initialt 50 mg 2-3 ganger daglig.

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

Enterotablettene bør svelges hele med væske, fortrinnsvis før måltider. De må ikke deles eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet 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 acetylsalicylsyre eller andre NSAIDs har forårsaket astma, angioødem, urticaria eller akutt rhinitt (dvs. NSAID induserte kryssreaktivitetsreaksjoner) (se pkt. 4.4).
- Leversvikt.
- Nyresvikt ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/min./1,73 m}^2$).
- 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).

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).

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

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.

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

NSAID-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.

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 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, overvåkning 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.

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.

Hjelpetoffer

Voltaren enterotabletter inneholder laktose, og anbefales ikke til pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende interaksjoner har forekommet ved bruk av Voltaren enterotabletter 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 nefrotoksisitet (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 forskriving 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 blodsukternivået 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).

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 prostaglandinsyntesehemmeretidlig 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 økt forekomst 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 enterotabletter 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

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	
Sjeldne:	Ødem.

* 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.

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 aksellerere eliminasjonen av NSAIDs, inkludert diklofenak, på grunn av høy grad av proteinbinding og uttalt metabolisme.

Bruk av aktivt kull kan overveies etter inntak av en potensielt toksisk overdose. Magetømming (f.eks. oppkast, mageskylling) bør overveies etter inntak av en potensielt livstruende overdose.

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 prostaglandin biosyntesen, 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 proteoglycan biosyntesen i brusk ved konsentrasjoner som tilsvarer dem som nås i mennesker. Prostaglandiner er involvert i eggøsning, bruk av prostaglandinsyntesehemmere 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.

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

Diklofenak har en uttalt smertestillende effekt ved moderat og sterk smerte. Ved primær dysmenoré lindres smerten og blødningsmengden reduseres.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring med bruk av diklofenak hos pediatriske pasienter med juvenil reumatoid artritt fra kliniske studier. I en randomisert, dobbelt-blindet, parallellgruppert studie over 2 uker hos barn i alderen 3-15 år med juvenil reumatoid artritt ble effekten og sikkerheten av diklofenak 2-3 mg/kg daglig sammenlignet med acetylsalisylsyre (ASA, 50-100 mg/kg daglig) og placebo. Det

var 15 pasienter i hver gruppe. I den totale vurderingen viste 11 av 15 diklofenakpasienter, 6 av 12 acetylsalisylsyrepasienter og 4 av 15 placebopasienter en statistisk signifikant forbedring ($p < 0,05$). Antallet ømme ledd ble redusert med diklofenak og ASA, men økte med placebo. I en annen randomisert, dobbelt-blindet, parallellgruppert studie over 6 uker hos barn i alderen 4-15 år med juvenil reumatoid artritt var effekten av diklofenak (2-3 mg/kg daglig, $n = 22$) sammenlignbar med effekten av indometacin (2-3 mg/kg daglig, $n = 23$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorberes raskt og fullstendig. Selv om absorpsjonen er rask, kan starten være forsinket på grunn av tablettens mageresistente drasjélag.

Maks. plasmakonsentrasjon på gjennomsnittlig 5 mikromol/l (1,5 mikrog/ml) oppnås 2 timer etter inntak av én tablett på 50 mg.

Inntak sammen med mat har ingen innflytelse på mengden diklofenak som absorberes, men tablettene passerer langsommere gjennom magen når den tas sammen med eller like før mat.

Siden halvparten av diklofenak blir metabolisert i lever ("first-pass"), er arealet under konsentrasjonskurven (AUC) etter oral eller rektal administrering omtrent halvparten så stor som ved parenteral administrering av tilsvarende dose.

Farmakokinetikken endres ikke ved gjentatt dosering. Ingen akkumulering oppstår så lenge anbefalte doseringsintervall observeres.

Plasmakonsentrasjoner som oppnås i barn etter gitte doser (mg/kg kroppsvekt) er tilsvarende de som oppnås i voksne.

Distribusjon

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 er 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.

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

Biotransformering skjer delvis ved glukuronidering av det intakte molekylet, men hovedsakelig ved singel- og multippel 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

Forholdet mellom absorbert mengde og størrelsen på dosen er lineært.

Pasientfaktorer: Det er ikke observert relevante aldersavhengige forskjeller i legemidlets absorpsjon, metabolisme eller ekskresjon.

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 rottefoster. Maternelt 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 Hjelpesoffer

Kjerne (25 mg og 50 mg): Vannfri kolloidal silika, mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, povidon, natriumstivelseglykolat.

Drasjering (25 mg): Hypromellose, makrogolglyserolhydroksystearat, jernoksid (gul) (E 172), talkum, titandioksid (E 171).

Drasjering (50 mg): Hypromellose, makrogolglyserolhydroksystearat, jernoksid (rød og gul) (E 172), talkum, titandioksid (E 171).

Enterodrasjering: Kopolymer basert på polyakryliske/metakryliske syrer og estere, polyetylen glykol 8000, silikon antiskumemulsjon, talkum.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg: Blisterpakninger à 30 tabletter og 100 tabletter.

50 mg: Blisterpakninger à 20 tabletter og 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: MTnr. 7780

50 mg: MTnr. 7781

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse 25 mg og 50 mg: 8. oktober 1992

Dato for siste fornyelse 25 mg og 50 mg: 8. oktober 2007

10. OPPDATERINGSDATO

19.12.2022