

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

CATAFLAM 50 mg drasjerte tabletter

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 drasjert tablett inneholder diklofenakkalium 50 mg

*Hjelpestoffer med kjent effekt:*

Hver tablett inneholder 67.4 mg sakkarose og natriumstivelseglykolat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Drasjerte tabletter.

Brunrød, rund tablett som er utbuet på begge sider.

Diameter: 8,8 mm. Vekt: 320 mg.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Primær dysmenoré. Akutte anfall av migrene. 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).

*Primær dysmenoré:* Voksne: 1 tablett (50 mg) 1-3 ganger daglig i inntil 4 dager.

*Migrene:* Det anbefales å ta 1 tablett (50 mg) ved de første tegn på migreaneanfall. Hvis smertelindringen ikke er tilstrekkelig innen 2 timer etter første dose, kan ytterligere 50 mg tas. Hvis nødvendig kan doser på 50 mg tas med 4-6 timers intervaller. Total daglig dose må ikke overstige 150 mg.

*Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet:* Voksne: Initialt 1 tablett (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 Cataflam er generelt ikke anbefalt til pasienter med etablert hjerte- og karsykdom eller ukontrollert høyt blodtrykk. Ved behov bør Cataflam 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  $\leq 100$  mg daglig ved behandling over mer enn 4 uker (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Cataflam 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 Cataflam hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Cataflam 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 Cataflam hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

#### Administrasjonsmåte

Tablettene 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 Cataflam. 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 (for eksempel 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  $\leq 100$  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

Bruk av Cataflam anbefales kun ved korttidsbehandling. Brukes preparatet allikevel over en lengre periode, anbefales det, som for andre NSAIDs, 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.

#### Leverfunksjon

På grunn av fare for forverring er nøye medisinsk oppfølging nødvendig når Cataflam forskrives til pasienter med nedsatt leverfunksjon. NSAIDs, inkludert diklofenak, kan medføre at verdiene til ett

eller flere leverenzymmer øker. Ved langtidsbehandling med Cataflam 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 Cataflam 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 Cataflam (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. Cataflam 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 forekomme 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 svake 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

Cataflam inneholder sakkarose, og anbefales derfor ikke til pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel.

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 Cataflam drasjerte tabletter 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).
- *Kortikosteroider*: 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 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 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. Cataflam skal derfor ikke brukes under amming. Dette for å unngå uønskede effekter hos barnet.

### Fertilitet

Som for andre NSAIDs, kan bruk av Cataflam 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 Cataflam vurderes (pkt. 5.1).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Cataflam 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 Cataflam, 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 Cataflam drasjerte tabletter 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**

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                 |                                                                                                                                                                                                                    |
| Svært sjeldne:                                                | Trombocytopeni, leukopeni, anemi (inkludert hemolytisk og aplastisk anemi), agranulocytose.                                                                                                                        |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                          |                                                                                                                                                                                                                    |
| Sjeldne:                                                      | Hypersensitivitet, anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner (inkludert hypotensjon og sjokk).                                                                                                                     |
| Svært sjeldne:                                                | Angioødem (inkludert ansiktsødem).                                                                                                                                                                                 |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                    |
| Svært sjeldne:                                                | Desorientering, depresjon, søvnløshet, mareritt, irritabilitet, psykotiske forstyrrelser.                                                                                                                          |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                    |
| Vanlige:                                                      | Hodepine, svimmelhet.                                                                                                                                                                                              |
| Sjeldne:                                                      | Søvnighet.                                                                                                                                                                                                         |
| Svært sjeldne:                                                | Parestesi, svekket hukommelse, kramper, angst, tremor, aseptisk meningitt, dysgeusi, cerebrovaskulær hendelse.                                                                                                     |
| <b>Øyesykdommer</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                    |
| Svært sjeldne:                                                | Synssvekkelse, tåkesyn, diplopia.                                                                                                                                                                                  |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                            |                                                                                                                                                                                                                    |
| Vanlige:                                                      | Vertigo.                                                                                                                                                                                                           |
| Svært sjeldne:                                                | Tinnitus, nedsatt hørsel.                                                                                                                                                                                          |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| Mindre vanlige*:                                              | Hjerteinfarkt, hjertesvikt, palpitasjoner, brystmerter.                                                                                                                                                            |
| Ikke kjent:                                                   | Kounis syndrom                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Karsykdommer</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                    |
| Svært sjeldne:                                                | Hypertensjon, vaskulitt.                                                                                                                                                                                           |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> |                                                                                                                                                                                                                    |
| Sjeldne:                                                      | Astma (inkludert dyspné).                                                                                                                                                                                          |
| Svært sjeldne:                                                | Pneumonitt.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            |                                                                                                                                                                                                                    |
| 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                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| Vanlige:                                                      | Forhøyede transaminaser.                                                                                                                                                                                           |
| Sjeldne:                                                      | Hepatitt, gulsott, leversykdom.                                                                                                                                                                                    |
| Svært sjeldne:                                                | Fulminant hepatitt, levernekrose, leversvikt.                                                                                                                                                                      |



|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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-Schoenlein purpura, pruritus. |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Svært sjeldne:                                                   | Akutt nyreskade (akutt nyresvikt), hematuri, proteinuri, nefrotisk syndrom, tubulointerstitiell nefritt, renal papillær nekrose.                                                                                                            |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes 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 eliminere 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

Hemmingen av prostaglandinsyntesen, som har blitt vist i forsøk, regnes for å være fundamental for virkningsmekanismen. Prostaglandiner spiller en vesentlig rolle for utviklingen av inflammasjoner, smerte og feber. Preparatet har en hurtig innsettende effekt, noe som gjør preparatet vel egnet i behandling av akutte smertetilstander.

Diklofenak kalium *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).

#### Farmakodynamiske effekter:

Preparatet er vist å ha uttalt analgetisk effekt ved moderat og sterk smerte. Ved posttraumatiske og postoperative inflammatoriske tilstander lindrer diklofenak både spontan smerte og smerte ved bevegelse. Diklofenak reduserer også inflammatorisk hevelse og sårødemer. Kliniske studier har vist at ved primær dysmenoré er substansen i stand til å lindre smerte og redusere blødningsmengden.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

#### Absorpsjon

Diklofenak absorberes raskt og fullstendig. Absorpsjonen starter umiddelbart etter administrasjon, og samme mengde absorberes som for tilsvarende dose diklofenaknatrium enterodrasjerte tabletter. Maks plasmakonsentrasjon på gjennomsnittlig 3.8 mikromol/l oppnås etter 20-60 minutter etter inntak av 50 mg (1 tablett). Inntak sammen med mat har ingen innflytelse på mengden diklofenak som absorberes, men kan forsinke innsettende virkning og absorpsjonshastigheten noe.

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 stor dose.

Farmakokinetikken endres ikke ved gjentatt dosering. Ingen akkumulering oppstår så lenge anbefalt doseringsintervall følges.

#### Distribusjon

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

Diklofenak passerer over i synovialvæsken, hvor maksimumskonsentrasjoner kan måles 2-4 timer etter maks plasmakonsentrasjoner. Tilsynelatende halveringstid for eliminering fra synovialvæsken er 3-6 timer. Allerede 2 timer etter at maks plasmakonsentrasjon er nådd, er konsentrasjonen av aktiv substans i synovialvæsken høyere enn plasmakonsentrasjonen, og den forblir høyere i inntil 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 av diklofenak 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 av diklofenak fra plasma er 263±56 ml/min (gjennomsnittsverdi ± SD).

Halveringstiden til diklofenak er 1-2 timer i plasma. Fire av metabolittene, inkludert de to aktive, har

også kort halveringstid på 1-3 timer. Én metabolitt, 3'-hydroksy-4'-metoksy-diklofenak, har mye lenger halveringstid i plasma. Imidlertid er denne metabolitten praktisk talt inaktiv. Omtrent 60 % av inntatt dose utskilles i urinen som glukuronidkonjugat av metabolitter eller intakt molekyl. Mindre enn 1 % skilles ut som uendret substans. Resten av dosen skilles ut via galle i fæces.

#### Linearitet/ikke-linearitet

Mengden absorbert er lineært proporsjonalt med størrelsen på dosen.

*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 plasmanivå av hydroksymetabolittene omtrent 4 ganger høyere enn hos normale individer. Metabolittene elimineres imidlertid fullstendig via galle. 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**

*Kjerne:* Vannfri kolloidal silika, kalsiumfosfat, magnesiumstearat, maisstivelse, povidon, natriumstivelseglykolat.

*Drasjering:* Mikrokrystallinsk cellulose, polyetylglykol 8000, povidon, sakkarose, talkum.

*Fargestoffer:* Rød jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakninger inneholdende henholdsvis 20 eller 100 tabletter (blisterbrett à 10 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)**

MTnr. 8287

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 1997

Dato for siste fornyelse: 21. november 2007

**10. OPPDATERINGSDATO**

21.10.2022