

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diclofenac Bluefish 25 mg enterotabletter
Diclofenac Bluefish 50 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder henholdsvis 25 mg og 50 mg diklofenaknatrium.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Laktosemonohydrat, henholdsvis 50 mg og 65 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

25 mg enterotabletter: hvelvet, filmdrasjert, gul tablett, diameter 7 mm, merket D 25.

50 mg enterotabletter: hvelvet, filmdrasjert, brun tablett, diameter 8 mm, merket D 50.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Revmatoid artritt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Behandling bør innledes med laveste dose som forventes å gi effekt, med påfølgende justeringer på bakgrunn av terapeutisk respons og eventuelle bivirkninger. Ved langtidsbehandling bør lav vedlikeholdsdose etterstrebes.

Revmatiske lidelser: Voksne: 75-150 mg daglig fordelt på 2-3 doser avhengig av sykdomsaktiviteten.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:

Ingen dosejusteringer synes nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Diklofenak er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter med moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør overvåkes nøye. Den laveste effektive dosen bør forskrives.

Eldre pasienter:

Laveste effektive dose bør etterstrebes (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon:

Diclofenac Bluefish bør ikke forskrives til barn og ungdom under 18 år.

Høyeste anbefalte døgndose er 150 mg.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges hele sammen med væske.

For maksimal effekt skal tablettene ikke tas sammen med eller rett etter ett måltid da mat kan forsinke passasjen gjennom magen.

Monitorering av behandling

Ved langtidsbehandling med Diclofenac Bluefish bør laboratorieverdier for blodbildet og lever- og nyrefunksjon monitoreres.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Etablert hjertesvikt (NYHA II-IV), iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom.
- Aktivt gastrisk eller intestinalt sår, blødning eller perforasjon.
- Aktivt eller tidligere tilbakevendende peptisk sår/blødning (to eller flere distinkte episoder av påvist sår eller blødning).
- Tidligere gastrointestinal blødning eller perforasjon relatert til tidligere behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID).
- Tilstander som gir økt sjanse for blødninger.
- Alvorlig lever- eller nyresvikt (glomerulusfiltrasjon $< 15 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.4).
- Hepatisk porfyri.
- Graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).

På grunn av kryssreaksjon skal legemidlet ikke gis til pasienter, spesielt astmatikere, som har fått astmasymptomer, angioødem, akutt rhinitt eller urtikaria ved inntak av acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Det foreligger en klar sammenheng mellom dosen og alvorlige gastrointestinale bivirkninger. Bivirkninger kan minimaliseres ved å bruke laveste effektive dose den korteste perioden som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.2 og Gastrointestinale effekter og kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter nedenfor).

Samtidig bruk av diklofenak og andre systemiske NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere, bør unngås på grunn av manglende holdepunkter for synergistiske effekter og faren for additive bivirkninger.

Av grunnleggende medisinske årsaker bør forsiktighet utvises hos eldre. Eldre har en økt bivirkningsfrekvens knyttet til NSAIDs, spesielt gastrointestinale blødninger og perforasjon som kan være fatale. Eldre pasienter er også mer utsatte for nedsatt nyre-, hjerte- eller leverfunksjon. Det anbefales spesielt at den laveste effektive dosen brukes hos svekkede eldre pasienter og de med lav kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Som med andre NSAIDs kan allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, også i sjeldne tilfeller oppstå med 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.

Pasienter med gastrointestinale plager eller tidligere sår og pasienter med ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, nedsatt leverfunksjon, SLE, hematopoese eller koagulasjonsforstyrrelser bør overvåkes nøye under behandling med diklofenak.

Gastrointestinale effekter

NSAIDs skal administreres under tett medisinsk oppfølging og med forsiktighet til pasienter med tidligere gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Chrons sykdom) fordi disse tilstandene kan forverres (se pkt. 4.8).

Gastrointestinal (GI)-blødning, ulcerasjon eller perforasjon, som kan være fatalt, er rapportert for alle NSAIDs, inkludert diklofenak, og kan forekomme når som helst under behandlingen, med og uten varselsymptomer og uten at alvorlige tilfeller av gastrointestinale hendelser har forekommet tidligere. Konsekvensene er generelt alvorligere hos eldre. Behandling skal seponeres hos pasienter som får gastrointestinale blødninger eller sår.

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

Som med alle NSAIDs, inkludert diklofenak, er tett medisinsk oppfølging påkrevd, og spesiell forsiktighet bør utvises ved forskrivning av diklofenak til pasienter med symptomer på gastrointestinale (GI)-lidelser eller med tidligere holdepunkter for gastrisk eller intestinal ulcerasjon, blødning eller perforasjon (se pkt.4.8). Risikoen for gastrointestinal blødning, ulcerasjon eller perforasjon er høyere med økende doser av NSAIDs, hos pasienter med tidligere ulcus, spesielt hvis dette har vært knyttet til blødning eller perforasjon. Eldre pasienter har høyere frekvens av NSAIDs-relaterte bivirkninger, dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale. Disse pasientene bør starte behandlingen med lavest tilgjengelig dose. Kombinasjonsbehandling med beskyttende legemidler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes for disse pasientene samt pasienter som samtidig behandles med lave doser acetylsalisylsyre, eller andre legemidler som kan øke risikoen for gastrointestinale lidelser (se nedenfor og pkt. 4.5).

Pasienter med tidligere gastrointestinal toksisitet, spesielt eldre, bør rapportere alle uvanlige abdominale symptomer (spesielt gastrointestinal blødning), særlig i tidlig fase av behandlingen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som samtidig bruker legemidler som kan øke risikoen for ulcerasjon eller blødning, slik som orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere eller hemmere av blodplateaggregasjon, som acetylsalisylsyre (pkt. 4.5).

Dersom gastrointestinal blødning eller ulcerasjon oppstår hos pasienter som får Diclofenac Bluefish, bør behandlingen seponeres.

Levereffekter

Som med andre NSAIDs, har alvorlig leverskade blitt rapportert under behandling med diklofenak (se pkt. 4.8).

Tett medisinsk oppfølging påkrevd ved forskrivning av Diclofenac Bluefish til pasienter med nedsatt leverfunksjon, da deres tilstand kan forverres. Som med andre NSAIDs, inkludert diklofenak, kan en eller flere leverenzymverdier øke. Ved langtidsbehandling med Diclofenac Bluefish er regelmessig leverfunksjonskontroll indisert som en forholdsregel. Dersom unormale leverfunksjonsprøver vedvarer eller forverres, det utvikles kliniske tegn eller symptomer på leversykdom, eller andre manifestasjoner oppstår (f.eks. eosinofili, utslett), bør diklofenak seponeres. Hepatitt kan oppstå uten varselsymptomer ved bruk av diklofenak.

Behandling med NSAIDs hos pasienter med kronisk leversykdom bør om mulig unngås på grunn av mulig økt risiko for gastrointestinale blødninger.

Det kreves forsiktighet ved bruk av Diclofenac Bluefish hos pasienter med leverporfyri, da det kan

utløse et anfall.

Nyreeffekter

Da væskeretensjon og ødem er rapportert i forbindelse med NSAID-behandling, inkludert diklofenak, kreves spesiell forsiktighet hos pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon, tidligere hypertensjon, eldre, pasienter som får samtidig behandling med diuretika eller legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen signifikant, og hos pasienter med betydelig ekstracellulært væsketap uavhengig av årsak, f.eks. før eller etter større kirurgiske inngrep (se pkt. 4.3). Nyrefunksjonskontroll anbefales som en forholdsregel ved bruk av Diclofenac Bluefish i slike tilfeller. Seponering av behandlingen medfører vanligvis normalisering av tilstanden.

Hudeffekter

Alvorlige hudreaksjoner, i enkelte tilfeller fatale, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert i svært sjeldne tilfeller i forbindelse med NSAID-behandling (se pkt. 4.8). Pasientene har størst risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen. Reaksjonene forekommer i de fleste tilfeller i løpet av den første behandlingsmåneden. Diclofenac Bluefish bør seponeres ved første tegn på tilfeller av hudutslett, slimhinneskader eller andre tegn på overfølsomhet.

Vannkopper kan unntaksvis gi opphav til alvorlige hud- og bløtdelsinfeksjoner. Så langt kan det ikke utelukkes at NSAIDs medvirker til forverring av slike infeksjoner. Det anbefales derfor å unngå behandling med Diclofenac Bluefish ved vannkopper.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Egnet oppfølging og rådgivning er påkrevd hos pasienter med tidligere hypertensjon og/eller lett til moderat stuvningssvikt da væskeretensjon og ødem er rapportert i forbindelse med NSAID-behandling.

Data fra kliniske og epidemiologiske studier indikerer at bruk av diklofenak (spesielt i høye doser, 150 mg daglig og langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risikoen for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel hjerteinfarkt eller slag). 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.

Pasienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulære sykdomer (for eksempel hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) bør bare behandles med diklofenak etter nøye vurdering. 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.

Hematologiske effekter

Ved langtidsbehandling med diklofenak anbefales, som med andre NSAIDs, overvåking av blodnivåer.

Som andre NSAIDs kan Diclofenac Bluefish midlertidig hemme blodplateaggregasjon. Pasienter med hemostasedefekter bør overvåkes nøye.

Underliggende astma

Hos pasienter med astma er sesongbetont allergisk rhinitt, hevelser i neseslimhinnen (f.eks. nesepolypper), kronisk obstruktiv lungesykdom eller kroniske luftveisinfeksjoner (spesielt hvis relatert til allergisk rhinitt-liknende symptomer), NSAID-reaksjoner som astmaforverring (såkalt intoleranse overfor analgetika / analgetika-astma), Quinckes ødem eller urtikaria mer hyppig enn hos andre pasienter. Det anbefales derfor spesielle forholdsregler hos slike pasienter (akuttberedskap). Dette gjelder også hos pasienter som er allergiske overfor andre substanser, f.eks. med hudreaksjoner, kløe eller urtikaria.

Annet

Pasienter som behandles med orale antikoagulantia eller antidiabetika bør overvåkes med tanke på overdosering ved samtidig behandling med diklofenak. Laboratorieprøver bør gjennomføres for å sikre at ønsket effekt av antikoagulantia opprettholdes. Isolerte tilfeller av hypoglykemi og hyperglykemiske effekter som krever dosejusteringer av antidiabetika er rapportert.

NSAIDs kan hemme diuretisk effekt og øke den kaliumsparende effekten av diuretika, hvilket gjør det nødvendig å kontrollere kaliumnivåer i serum.

Som for andre analgetika gjelder følgende: hvis pasienter med akutte magesmerter gjentatte ganger gis smertelindring, kan dette endre eller kamuflere symptomer på tilhørende komplikasjoner som f.eks. perforasjon.

Ved langtidsbruk av alle typer smertestillende midler ved hodepine kan hodepinen forverres. Dersom slike tilfeller oppstår eller mistenkes bør behandlingen seponeres. Pasienter som ofte eller daglig har hodepine til tross for (eller på grunn av) jevnlig bruk av legemidler mot hodepine, mistenkes å ha diagnosen hodepine ved medikamentoverforbruk.

Bruk av diklofenak kan redusere fertiliteten og anbefales derfor ikke til kvinner som forsøker å bli gravide. Dette gjelder alle legemidler som hemmer syntesen av cyklooksygenase og prostaglandiner. Effekten er reversibel, og opphører etter seponering av slike typer legemidler (se pkt. 4.6).

Som for andre NSAIDs kan diklofenak maskere tegn eller symptomer på infeksjon pga. de farmakodynamiske egenskapene.

Diclofenac Bluefish inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Diclofenac Bluefish inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 25 mg og 50 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Antikoagulantia og platehemmere: Det anbefales å utvise forsiktighet ettersom samtidig administrering kan øke risikoen for blødning. Selv om kliniske undersøkelser ikke ser ut til å indikere at diklofenak har betydning for virkningen av antikoagulantia, foreligger det rapporter om en forhøyet risiko for blødning hos pasienter som mottar diklofenak og antikoagulantia samtidig. Tett oppfølging av slike pasienter anbefales derfor.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI): Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Heparin (parenteral administrering): Økt risiko for blødning (hemming av blodplatefunksjon og hyppigere gastrointestinale bivirkninger av NSAIDs).

Pentoksyfyllin: Økt risiko for blødninger. Økt klinisk overvåking og kontroll av blødningstider anbefales.

Zidovudin: Økt risiko for blødninger (hematrose og hematom) hos hiv-positive pasienter med hemofili.

Diuretika og antihypertensiver: Som med andre NSAIDs kan samtidig bruk av diklofenak og diuretika eller antihypertensiver (f.eks. betablokkere, angiotensinkonvertase (ACE)-hemmere) medføre reduksjon av deres antihypertensive effekt. Kombinasjonen bør derfor gis med forsiktighet, og pasienter, spesielt eldre, bør få sjekket blodtrykket regelmessig. Pasienter bør være tilstrekkelig

hydrerte, og nyrefunksjonskontroll bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig, spesielt for diuretika og ACE-hemmere, pga. økt risiko for nyretoksisitet. Samtidig behandling med kaliumsparende legemidler kan være forbundet med økt serumkaliumnivå, som derfor bør sjekkes hyppig (se pkt. 4.4).

Legemidler som forårsaker hyperkalemi: Samtidig behandling med av kaliumsparende legemidler (som kaliumsparende diuretika), ciklosporin, takrolimus eller trimetoprim kan medføre økt serumkaliumkonsentrasjon, som derfor bør monitoreres regelmessig (se pkt. 4.4).

Angiotensin II-antagonister: NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og antihypertensive legemidler. Når angiotensin II-antagonister kombineres med NSAIDs kan risikoen for akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel, øke hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter og eldre pasienter). Kombinasjonen bør derfor administreres med forsiktighet, særlig til eldre pasienter. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrerte, og monitorering av nyrefunksjon bør vurderes etter oppstart med samtidig behandling og deretter regelmessig.

Andre NSAIDs: Samtidig systemisk administrering av andre NSAIDs bør generelt unngås pga. økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).

Kinoloner: Kramper kan oppstå som en konsekvens av interaksjoner mellom kinoloner og NSAIDs. Dette kan forekomme hos pasienter med eller uten tidligere tilfeller av epilepsi eller kramper. Forsiktighet bør derfor utvises hvis det vurderes å administrere kinoloner til pasienter som bruker NSAIDs.

Orale antidiabetika: Kliniske studier har vist at diklofenak ikke påvirker effekten av antidiabetika, selv om det er rapportert isolerte tilfeller av hypoglykemi og hyperglykemi som krevde dosejusteringer av antidiabetika under diklofenakbehandling. Av forsiktighetshensyn anbefales derfor overvåkning av blodsukkernivået ved samtidig behandling.

Kortikosteroider: Samtidig behandling med diklofenak og kortikosteroider kan øke risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av diklofenak på andre legemidlers farmakokinetikk:

Metotreksat: NSAIDs hemmer den tubulære sekresjonen av metotreksat, med økte plasmakonsentrasjoner som resultat. Forsiktighet anbefales når NSAIDs, inkludert diklofenak, gis mindre enn 24 timer før eller etter behandling med metotreksat, da blodkonsentrasjonen av metotreksat og denne substansens toksisitet kan øke. Behandling med høye doser metotreksat bør unngås ved samtidig behandling med diklofenak. Forsiktighet bør utvises under samtidig behandling med lave doser, og pasientene bør overvåkes med tanke på metotreksatrelatert toksisitet.

Litium: Diklofenak reduserer litiums renale clearance med 20 % og fører dermed til økt litiumkonsentrasjon i serum. Justering av litiumdosen kan være nødvendig. Kombinasjonen bør unngås med mindre hyppige kontroller av litiumkonsentrasjon i serum gjennomføres ved oppstart og seponering av behandlingen.

Ciklosporin og takrolimus: Ved samtidig behandling med diklofenak og ciklosporin (til behandling av revmatoid artritt) er det observert en relativt høy hyppighet av nefrotoksisitet (økende kreatininnivåer i serum) med stigende blodtrykk. Denne risikoen gjelder sannsynligvis også ved samtidig behandling med takrolimus. Etter en oral engangsdose av ciklosporin under pågående behandling med diklofenak ble plasmakonsentrasjonen av diklofenak doblet. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjonsbehandling. Ved kombinasjonsbehandling bør dosen med diklofenak halveres.

Digoksin: Studier på friske individer viser at introduisering av diklofenak hos personer som behandles med digoksin gir økte plasmaverdier av digoksin. Plasmaverdier av digoksin bør overvåkes ved oppstart og seponering av diklofenak ettersom dosejusteringer kan være nødvendig.

Fenytoin: Ved samtidig bruk av fenytoin og diklofenak anbefales kontroll av fenytoins plasmakonsentrasjon på grunn av en forventet økning i fenytoineksponeringen.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til diklofenak:

Legemidler som hemmer eller induserer enzymet CYP2C9: Diklofenaks metabolisme katalyseres av enzymet CYP2C9. Samtidig behandling med legemidler som hemmer dette enzymet (slik som flukonazol) fører sannsynligvis til forhøyet konsentrasjon av diklofenak i plasma. Legemidler som f.eks. rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin og barbiturater, som induserer aktiviteten av CYP2C9, kan redusere plasmakonsentrasjonen av diklofenak til subterapeutiske nivåer. Diazepam, som metaboliseres via CYP2C19, øker plasmakonsentrasjonen av diklofenak med 50-100 %.

Potente CYP2C9-hemmere: Forsiktighet anbefales ved samtidig forskrivning av diklofenak og potente CYP2C9-hemmere (som flukonazol, amiodaron, sulfinpyrazon og vorikonazol), som kan medføre en signifikant økning i diklofenaks maksimale plasmakonsentrasjon og eksponering som følge av hemming av diklofenaks metabolisme. Samtidig administrering av vorikonazol medførte at diklofenaks AUC og C_{max} økte med henholdsvis 78 % og 114 %.

Kolestipol og kolestyramin: Samtidig administrering av diklofenak og kolestipol eller kolestyramin forsinket eller reduserer absorpsjonen av diklofenak med henholdsvis ca. 30 % (kolestipol) og ca. 60 % (kolestyramin). Det anbefales derfor å gi diklofenak minst én time før eller 4 til 6 timer etter kolestipol/kolestyramin.

Absorpsjonshastigheten for diklofenak reduseres når Diclofenac Bluefish tas sammen med måltider. Det anbefales derfor ikke å ta tablettene i forbindelse med eller rett etter måltider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha negativ effekt på graviditeten og/eller utvikling av embryo/foster. Data fra epidemiologiske studier tyder på økt risiko for spontanabort, samt kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra mindre enn 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Hos dyr er det vist at administrering av prostaglandinsyntesehemmere fører til økt tap av befruktede egg både før og etter at de har festet seg i livmoren, samt embryo-fosterdød. I tillegg er økt insidens av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, rapportert hos dyr som fikk prostaglandinsyntesehemmere under organutviklingen. Fra og med 20. svangerskapsuke kan bruk av Diclofenac Bluefish medføre oligohydramniose som følge av nedsatt nyrefunksjon hos fosteret. Dette kan oppstå kort tid etter behandlingsstart og er vanligvis reversibelt ved seponering. I tillegg har det vært rapporter om konstriksjon av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, som i de fleste tilfeller opphørte etter seponering av behandlingen. Under første og andre trimester av graviditeten bør Diclofenac Bluefish derfor ikke gis, hvis ikke strengt nødvendig. Dersom Diclofenac Bluefish brukes av en kvinne som forsøker å bli gravid, eller under første og andre trimester av graviditeten, skal dosen være så lav og behandlingstiden så kort som mulig. Svangerskapskontroll med overvåking for oligohydramniose og konstriksjon av ductus arteriosus bør overveies etter flere dagers eksponering for Diclofenac Bluefish fra og med 20. svangerskapsuke. Diclofenac Bluefish skal seponeres dersom oligohydramniose eller konstriksjon av ductus arteriosus påvises.

Under tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (for tidlig konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)

- nedsatt nyrefunksjon (se ovenfor): som kan føre til nyresvikt og oligo-hydroamniosis

Mor og nyfødt, ved slutten av svangerskapet, for:

- mulig forlenget blødningstid som skyldes en antiaggregasjonseffekt, og som kan forekomme selv etter bruk av svært lave doser.
- hemming av uteruskontraksjoner som kan føre til forsinket eller forlenget forløsning.

Diclofenac Bluefish er derfor kontraindisert under tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Som andre NSAIDs går diklofenak over i morsmelk i små mengder. For å unngå bivirkninger hos barnet bør diklofenak derfor ikke gis ved amming.

Fertilitet

Som med andre NSAIDs kan bruk av Diclofenac Bluefish redusere fertilitet hos kvinner, og det anbefales ikke hos kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har vansker med å bli gravide eller som er under infertilitetsutredning, bør seponering av Diclofenac Bluefish vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som får synsforstyrrelser, svimmelhet, vertigo, søvnighet eller andre sentralnervesystemforstyrrelser ved bruk av diklofenak, bør avstå fra å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I starten av behandlingen kan gastrointestinalt besvær forekomme hos ca. 10 % av pasientene. Disse bivirkningene forsvinner vanligvis innen noen få dager, selv om behandlingen fortsetter. Peptiske sår, perforasjon eller gastrointestinal blødning, noen ganger fatale, kan oppstå (se pkt. 4.4). Dette gjelder spesielt eldre. Dette kan inntreffe når som helst under behandlingen, med eller uten varselsymptomer eller tidligere sykdomshistorie.

Diklofenak hemmer midlertidig blodplateaggregasjon, og dette kan medføre økt risiko hos pasienter med ulike blødningssykdommer.

Følgende frekvenser er benyttet for å beskrive hyppigheten av bivirkningene:

Svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\,000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger er rapportert ved kort- eller langtidsbruk.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Svært sjeldne: Angionevrotisk ødem (inkludert ansiktsødem).

Psykiatriske lidelser

Svært sjeldne: Desorientering, depresjon, søvnløshet, mareritt, irritabilitet, angst, psykotisk lidelse.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, svimmelhet.

Sjeldne: Søvnighet.

Svært sjeldne: Parestesi, hukommelsestap, kramper, tremor, smaksforstyrrelser, aseptisk meningitt, cerebrovaskulær hendelse.

Øyesykdommer

Svært sjeldne: Synsforstyrrelser, tåkesyn, diplopi.

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: Vertigo

Svært sjeldne: Tinnitus, nedsatt hørsel.

Hjertesykdommer

Svært sjeldne: Palpitasjoner, brystmerter, hjertesvikt, hjerteinfarkt.

Ikke kjent: Kounis syndrom.

Karsykdommer

Svært sjeldne: Hypertensjon, vaskulitt.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Bronkospasme.

Sjeldne: Astma (inkludert dyspné).

Svært sjeldne: Pneumonitt.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Epigastrisk smerte, kvalme, oppkast, diaré, abdominale smerter, dyspepsi, flatulens, anoreksi.

Sjeldne: Gastritt, gastrointestinale blødninger, hematemese, melena, gastrointestinalsår (med eller uten blødninger eller perforasjon), blodig diaré.

Svært sjeldne: Diafragmaliknende tarmstriktur, kolitt (inkludert hemorragisk kolitt og forverring av ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom), stomatitt (inkludert ulcerøs stomatitt), glossitt, øsofageal lidelse, forstoppelse, pankreatitt.

Ikke kjent: Iskemisk kolitt.

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Økte verdier av transaminaser (ASAT, ALAT).

Sjeldne: Hepatitt, ikterus, leversykdom.

Svært sjeldne: Fulminant hepatitt, levernekrose, leversvikt.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett.

Sjeldne: Urtikaria.

Svært sjeldne: Bulløs dermatitt, eksem, erytem, erythema multiforme, erythrodermi (eksfoliativ dermatitt), alopeci, fotosensitivetsreaksjoner, purpura, allergisk purpura (Henoch-Schönlein), kløe, bulløse reaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom).

Alvorlige hud- og bløtdelsinfeksjoner kan unntaksvis forekomme i forbindelse med vannkopper.

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjeldne: Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri, interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom, renal papillær nekrose.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: Impotens (årsakssammenheng med diklofenak er uklar).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: Tretthet, ødem.

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

trombotiske hendelser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag) (se pkt. 4.3 og 4.4 Kontraindikasjoner og Advarsler og forsiktighetsregler).

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

Toksisitet: Doser over 300 mg kan være toksiske. Administrering av 50 mg til barn i alderen 1-3 år ga ingen eller kun en mild intoksikasjon. Administrering av 150 mg etterfulgt av tabletter med medisinsk kull til en toåring ga en mild intoksikasjon. Administrering av 325 mg til en voksen ga en moderat intoksikasjon. Administrering av 2,8 gram i løpet av en uke resulterte i intestinal perforasjon hos en voksen, 2 gram til en voksen ga effekter på nyrene.

Symptomer: Det er ikke noe typisk klinisk bilde som følge av diklofenakoverdosering. Overdosering kan forårsake symptomer som kvalme, oppkast, abdominale smerter, gastrointestinalblødning, diaré, svimmelhet, søvnighet, hodepine, tinnitus, angst, hallusinasjoner, kramper, nedsatt nyrefunksjon, i noen tilfeller nedsatt leverfunksjon, ødemtendenser, muligens også metabolsk acidose. Ved signifikant forgiftning kan akutt nyresvikt og leverskade oppstå.

Behandling: Behandling av akutt forgiftning med NSAIDs, inkludert diklofenak, består hovedsakelig av støttetiltak og symptomatisk behandling. Støttetiltak og symptomatisk behandling bør iverksettes ved komplikasjoner som hypotensjon, nyresvikt, kramper, gastrointestinale lidelser og respirasjonshemming.

Spesielle tiltak som forsert diurese, dialyse eller hemoperfusjon har sannsynligvis ingen effekt ved fjerning av NSAIDs, inkludert diklofenak, på grunn av høy proteinbinding og omfattende metabolisme.

Medisinsk kull kan vurderes etter inntak av en potensielt toksisk overdose, og gastrisk dekontaminering (f.eks. oppkast, mageskylling) etter inntak av en potensielt livstruende overdose. Antacida ved behov og eventuell supplering med sukralfat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider.
ATC-kode: M01A B05.

Diclofenac Bluefish inneholder natriumsaltet av diklofenak som er en ikke-steroid substans med antiinflammatoriske, analgetiske og antipyretiske egenskaper. Hemming av prostaglandinsyntesen er eksperimentelt vist å være en viktig del av virkningsmekanismen. Prostaglandiner spiller en viktig rolle ved inflammasjon, smerte og feber. Dette betyr at diklofenak også hemmer blodplateaggregasjon. Diklofenak har antiinflammatoriske og smertestillende egenskaper ved revmatiske sykdommer, klinisk karakterisert ved lindring av symptomer som smerte ved hvile og bevegelse, morgenstivhet og hevelse av leddene. Disse egenskapene vises også som bedring av funksjon.

I kliniske studier ved primær dysmenoré har diklofenak vist seg å lindre smerte og redusere blødningsmengden.

Diklofenak hemmer prostaglandinsyntesen i nyrene. Hos pasienter med normal nyrefunksjon er denne virkningen ikke signifikant. Hos pasienter med kronisk nyre-, hjerte- eller leversvikt og tilstander som

endrer plasmavolumet, kan hemming av prostaglandinsyntesen imidlertid føre til akutt nyresvikt, væskeretensjon og hjertesvikt (se pkt. 4.3).

Det er begrenset erfaring med bruk av diklofenak hos pediatriske pasienter med juvenil reumatoid artritt / juvenil idiopatisk artritt (JRA/JIA) fra kliniske studier.

I en randomisert, dobbeltblindet, parallellgrupperstudie over 2 uker hos barn i alderen 3-15 år med JRA/JIA 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, dobbeltblindet, parallellgrupperstudie over 6 uker hos barn i alderen 4-15 år JRA/JIA 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

Diklofenak absorberes raskt og fullstendig fra enterotabletten etter passering av magesekken. Etter inntak av en tablett i forbindelse med eller etter måltider skjer passasjen gjennom magesekken langsommere enn om tablettene inntas før måltider, men mengde virkestoff som absorberes er den samme. Biotilgjengeligheten er ca. 50 % etter oral administrering pga. førstepassasjemetabolismen i lever. Maksimal plasmakonsentrasjon er 1,5 mikrog/ml (5 mikromol/l) og oppnås i gjennomsnitt 2 timer etter inntak av en 50 mg tablett. Plasmakonsentrasjonen er lineært relatert til dosen. Virkestoffet elimineres fra plasma med en total clearance på 263 ± 56 ml/minutt. Halveringstiden er 1-2 timer.

Maksimal konsentrasjon av diklofenak i synovialvæsken nås 2-4 timer etter maksimal plasmakonsentrasjon. Halveringstiden i synovialvæsken er 3-6 timer. Konsentrasjonen av virkestoffet er høyere i synovialvæsken enn i plasma 4-6 timer etter inntak og forblir høyere i opptil 12 timer.

Diklofenak har en proteinbindingsgrad i serum på 99,7 % og er hovedsakelig bundet til albumin (99,4 %). Biotransformasjonen av diklofenak skjer delvis ved glukuronidering av det intakte molekylet via UGT2B7, men hovedsakelig ved enkel og multipl hydroksylering og metoksylering via CYP2C9-isoenzymer. Resultatet er flere fenolmetabolitter (3'-hydroksy-, 4'-hydroksy-, 5'-hydroksy-, 4',5'-dihydroksy og 3'-hydroksy-4'-metoksydiklofenak) som hovedsakelig omdannes til glukuronidkonjugater. To av disse fenolmetabolittene er biologisk aktive, men i mye mindre grad enn diklofenak. Ca. 60 % av den administrerte dosen utskilles i urinen i form av metabolitter. Mindre enn 1 % skilles ut uforandret. Resten av dosen elimineres som metabolitter i galle og fæces. De farmakokinetiske egenskapene forblir uforandret ved gjentatt administrering. Det skjer ingen akkumulering ved anbefalte doseintervall. Pasientens alder har ingen betydning for absorpsjon, metabolisme eller utskillelse av diklofenak.

Spesielle pasientgrupper

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det ikke sett akkumulering av uforandret virkestoff etter en enkelt dose. Ved kreatininclearance mindre enn 10 ml/minutt er det teoretiske plasmanivået av metabolitter ved steady state ca. fire ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner. Metabolittene utskilles via gallen.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (kronisk hepatitt, ikke-kompensert cirrhose) er kinetikken og metabolismen av diklofenak den samme som hos pasienter uten leversykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen ytterligere preklinisk informasjon som anses å være av betydning for den kliniske sikkerheten, utover den informasjonen som gis i andre deler av denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

25 mg:

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Stivelse, pregelatinisert

Natriumstivelseglykolat

Maisstivelse

Makrogol

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer

Dimetikon

Polysorbat 80

Sorbinsyre

Talkum

Fargestoffer [gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171)]

50 mg:

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Stivelse, pregelatinisert

Natriumstivelseglykolat

Maisstivelse

Makrogol

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer

Dimetikon

Polysorbat 80

Sorbinsyre

Talkum

Fargestoffer [rødt og gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171)].

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (PVC/PVDC/ALU):

25 mg enterotabletter: 10, 20, 30, 50 og 100

50 mg enterotabletter: 10, 20, 30, 50 og 100

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O.Box 49013
10028 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 06-4461
50 mg: 06-4462

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.06.2008
Dato for siste fornyelse: 30.05.2010

10. OPPDATERINGSDATO

20.09.2023