

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dicuno 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Dicuno 50 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

25 mg: Hver tablett inneholder 25 mg diklofenakkalium

50 mg: Hver tablett inneholder 25 mg diklofenakkalium

50 mg:

Hjelpestoff: fargestoff Ponceau 4R aluminiumlakk (E 124).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

25 mg: Tablettene er lyserøde, runde og konvekse med delestrek på en side. Diameter er 8 mm.

50 mg: Tablettene er rødbrune, runde og konvekse med delestrek på en side. Diameter er 10 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av akutt smerte av mild til moderat intensitet. Symptomatisk behandling av akutt migrenehodepine.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne:

25-50 mg 3 ganger daglig. Maksimal anbefalt døgndose er 150 mg. Ved migrene bør en startdose på 50 mg tas ved første tegn på et forestående anfall. I tilfeller der lindring ikke er tilstrekkelig 2 timer etter første dose, kan det tas en ytterligere dose på 50 mg. Om nødvendig kan ytterligere doser på 50 mg tas med intervaller på 4-6 timer, men uten å overskride en total døgndose på 150 mg.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Diklofenak er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Forsiktighet og nøye overvåkning er anbefalt hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør gis.

Eldre pasienter

Målet bør være å administrere den laveste effektive dosen (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Diklofenak bør ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Overvåkning av behandling

Ved langtidsbehandling med diklofenak bør blodverdier og lever- og nyrefunksjon overvåkes.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Behandling bør starte med den laveste forventede effektive dosen, med påfølgende justering basert på terapeutisk respons og bivirkninger. Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler). Ved langtidsbehandling bør en lav vedlikeholdsdose tilstrebes.

For å oppnå maksimal effekt bør tablettene ikke tas sammen med et måltid eller straks etter et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktivt mage-/duodenalsår, eller tilbakevendende magesår/blødning i anamnesen (to eller flere distinkte episoder med påvist sår eller blødning).
- Gastrointestinal blødning eller perforasjon i anamnesen som er relatert til tidligere NSAID-behandling.
- Tilstander som gir økt blødningstendens.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Leverporfyri.
- Hjertesvikt (NYHA II-IV), iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjon <30 ml/min).
- Tredje trimester av svangerskapet.

På grunn av kryssreaksjon bør legemidlet ikke gis til pasienter, spesielt astmatikere, som har opplevd symptomer på astma, rhinitt eller urtikaria etter å ha tatt aspirin eller andre NSAIDs.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dosen i kortest mulig tid for å kontrollere symptomene.

Gastrointestinale effekter

NSAID-preparater hemmer plateaggregasjonen og ødelegger slimhinnen i gastrointestinaltraktus. Gastrointestinal blødning, sår dannelse eller perforasjon: GI-blødning, sår dannelse eller perforasjon, som kan være fatal, har vært rapportert med alle NSAIDs når som helst under behandlingen, med eller uten varselsymptomer eller tidligere forekomst av alvorlige GI-hendelser. Konsekvensene er ofte mer alvorlige hos eldre. Når GI-blødning eller sår dannelse forekommer hos pasienter som får diklofenak, bør behandlingen seponeres. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som samtidig får legemidler som kan øke risikoen for sår eller blødninger, slik som orale kortikosteroider, antikoagulantia slik som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere eller legemidler som har hemmende virkning på blodplatenes evne til å aggregere, slik som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

Økt risiko for gastrointestinal 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 eller cerebrovaskulære effekter

Egnet overvåkning og veiledning er nødvendig for pasienter med hypertensjon og/eller mild hjertesvikt (NYHA I) i anamnesen siden væskeretensjon og ødem har vært rapportert i forbindelse med NSAID-behandling.

Pasienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (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.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, noen av dem fatale, inklusive eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, har vært rapportert svært sjelden i forbindelse med bruk av NSAIDs (se pkt. 4.8). Pasienter synes å ha høyere risiko for disse reaksjonene tidlig i behandlingsforløpet, da reaksjonsstart i de fleste tilfellene inntreffer innen den første behandlingsmåned. Behandling bør avbrytes ved første tegn på hudutslett, slimhinnelesjon eller andre tegn på overfølsomhet.

Andre

Som for andre NSAIDs kan allergiske reaksjoner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner forekomme 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.

Vannkopper kan i eksepsjonelle tilfeller være opphav til alvorlige infeksiose komplikasjoner i hud og bløtvev. Så langt har NSAIDs deltagende rolle i forverringen av disse infeksjonene ikke kunnet utelukkes. Det er derfor tilrådelig å unngå bruk av diklofenak ved vannkopper.

Som for andre NSAIDs innebærer de farmakodynamiske egenskapene til diklofenak at den kan maskere tegnene eller symptomene på infeksjon.

Forsiktighetsregler

Bruken av diklofenak sammen med andre NSAIDs inklusive cyklooksygenase-2-selektive inhibitorer bør unngås.

Eldre har en økt forekomst av bivirkninger av NSAIDs, spesielt gastrointestinal blødning og perforasjon, som kan være fatale. Eldre pasienter har også større sannsynlighet for å lide av nedsatt nyre-, hjerte- eller leverfunksjon.

Gastrointestinale effekter

Hos pasienter med sår i anamnesen, spesielt hvis det er komplisert med blødning eller perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre, er risikoen for GI-blødning, sårdannelse eller perforasjon høyere med økende NSAID-doser. Disse pasientene bør starte behandling med den laveste anvendelige dosen.

Kombinasjonsbehandling med beskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes hos disse pasientene, og også for pasienter som krever samtidig lav dose med acetylsalisylsyre eller andre legemidler som øker den gastrointestinale risikoen (se nedenfor og pkt. 4.5).

Pasienter med GI-toksisitet i anamnesen, spesielt eldre, bør rapportere alle uvanlige abdominale symptomer (spesielt GI-blødning).

Som for andre analgetika gjelder følgende: hvis pasienter med akutt abdominal smerte får gjentatt smertelindring, kan dette modifisere eller maskere symptom mønsteret for assosierte komplikasjoner som perforasjon.

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom i anamnesen (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) siden disse tilstandene kan bli forverret (se pkt. 4.8).

Effekter på luftveiene

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med astma, rhinitt, kronisk obstruktiv lungesykdom eller kroniske luftveisinfeksjoner (spesielt assosiert med symptomer på rhinitt) fordi reaksjoner på NSAIDs, som forverring av astma, urtikaria eller Quincke's ødem, er vanligere hos disse pasientene. Dette gjelder også pasienter som er allergiske mot andre substanser, f.eks. i form av hudreaksjoner, kløe eller urtikaria.

Renale effekter

På grunn av rapportert væskeretensjon og ødem i forbindelse med behandling med NSAIDs, inklusive diklofenak, bør spesiell forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon, hypertensjon i anamnesen, og eldre. Av samme grunn bør forsiktighet utvises ved samtidig behandling med diuretika eller nefrotoksiske legemidler, f.eks. ciklosporin. Risikoen for væskeretensjon og forverring av nyrefunksjonen må tas i betraktning hos pasienter som har mistet store ekstracellulære volumer under f.eks. den perioperative eller postoperative fasen av store kirurgiske prosedyrer (se også pkt. 4.3 og 5.2).

Hepatiske effekter

Som for andre NSAIDs har alvorlige leverskader vært rapportert i forbindelse med diklofenakbehandling (se pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør overvåkes nøye ved behandling med diklofenak siden tilstanden kan bli forverret. Forsiktighet må utvises når diklofenak brukes hos pasienter med hepatisk porfyri, da det kan utløse et anfall.

Som for andre NSAIDs kan nivået for en eller flere leverenzymverdier øke i forbindelse med behandling med diklofenak. Som sikkerhetstiltak bør leverfunksjonen kontrolleres regelmessig ved langtidsbehandling med diklofenak. Behandlingen bør avbrytes hvis unormale leververdier vedvarer eller forverres, eller hvis det oppstår tegn på levereffekter eller andre symptomer (f.eks. eosinofili, utslett).

Hepatitt kan oppstå uten prodromale symptomer.

Behandling med NSAIDs hos pasienter med kronisk leversykdom bør om mulig unngås på grunn av mulig økt risiko for GI-blødning.

Hematologiske effekter

Som andre NSAIDs kan diklofenak midlertidig hemme trombocyttaggregasjonen. Pasienter med forstyrrelser i hematopoese og koagulasjon bør derfor overvåkes nøye. Ved langtidsbehandling bør blodstatus kontrolleres regelmessig.

Annet

Pasienter med SLE bør holdes under nøye overvåkning ved behandling med diklofenak.

Pasienter som blir behandlet med orale antikoagulantia eller antidiabetika bør overvåkes med hensyn på overdose ved samtidig behandling med diklofenak. Laboratorieprøver bør gjennomføres for å sjekke at den ønskede effekten av antikoagulantia opprettholdes. Isolerte tilfeller av hypoglykemi og hypoglykemiske effekter som krever dosejustering for antidiabetiske midler har vært rapportert.

NSAIDs kan hemme den diuretiske effekten og forsterke den kaliumsparende effekten av diuretika, som gjør det nødvendig å kontrollere kaliumnivåene i serum.

50 mg:

Dette produktet inneholder fargestoffet Ponceau 4R aluminiumlakk (E 124) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Antikoagulantia og platehemmere

. Det anbefales å utvise forsiktighet ettersom ledsagende 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 ledsagende antikoagulantia. Tett oppfølging av slike pasienter anbefales derfor. Det er en alvorlig risiko for blødende magesår med den samtidige administrasjonen av NSAID-preparater og antikoagulantia. Denne kombinasjonen bør unngås.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs)

Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4)

Heparin (parenteral administrasjon)

En økt risiko for blødning (hemming av platefunksjon og økte gastrointestinale bivirkninger av NSAIDs).

Pentoksifyllin

Økt blødningsrisiko: økt klinisk overvåkning og kontroll av blødningstider er anbefalt.

Zidovudin

Økt blødningsrisiko hos HIV-positive pasienter med hemofili.

Antihypertensive midler

Antiinflammatoriske midler av NSAID-typen motvirker de antihypertensive effektene av betablokkere og ACE-hemmere. Det kan derfor være nødvendig å justere dosen for antihypertensive midler. Samtidig behandling med NSAIDs og ACE-hemmere øker risikoen for akutt nyresvikt.

Angiotensin-II-antagonister

NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og antihypertensive legemidler. Risikoen for akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel, kan være forhøyet hos noen pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) når angiotensin-II reseptorantagonister kombineres med NSAIDs. Derfor bør kombinasjonen administreres med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør overveies å kontrollere nyrefunksjonen før oppstart av samtidig behandling, og deretter periodisk.

Andre NSAIDs

Samtidig systemisk administrasjon av andre NSAIDs bør generelt unngås på grunn av den økte risikoen for bivirkninger.

Kinoloner

Kramper kan forekomme som en konsekvens av interaksjoner mellom kinoloner og NSAIDs. De kan forekomme hos pasienter med eller uten tidligere tilfeller av epilepsi eller kramper. Av denne grunn bør forsiktighet utvises ved vurdering av administrasjon av kinoloner til pasienter som allerede tar NSAIDs.

Orale antidiabetika

Kliniske studier har vist at diklofenak ikke påvirker effekten av antidiabetiske midler, selv om det har vært isolerte rapporter på hypoglykemi og hyperglykemi som har krevd dosejustering.

Kortikosteroider

Samtidig behandling med diklofenak og kortikosteroider kan øke risikoen for gastrointestinal blødning.

Fenytoin

Når fenytoin brukes samtidig med diklofenak anbefales overvåkning av plasmakonsentrasjonen av fenytoin pga. forventet økning i eksponering for fenytoin.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av diklofenak på farmakokinetikken til andre medikamenter:

Metotreksat

NSAIDs hemmer den tubulære sekresjonen for metotreksat, som fører til økte plasmakonsentrasjoner. Høydosebehandling med metotreksat bør unngås under samtidig diklofenakbehandling. Forsiktighet bør iakttas under samtidig lavdosebehandling, og pasienter bør overvåkes med hensyn på metotreksatrelatert toksisitet.

Litium

Diklofenak reduserer renal clearance for litium med ca. 20 % og øker således serumnivåene for litium. Det kan være nødvendig å redusere litiumdosen. Kombinasjonen bør unngås med mindre hyppige kontroller av litium i serum kan gjennomføres ved tidspunktet for innledningen og avslutningen av behandlingen.

Ciklosporin og takrolimus

En relativt høy forekomst av nefrotoksitet (økende nivåer av serumkreatinin) med økende blodtrykk har vært observert ved samtidig behandling med diklofenak og ciklosporin (for revmatoid artritt). Det er sannsynlig at risikoen er til stede ved samtidig behandling med takrolimus. Diklofenakdosen bør halveres dersom kombinasjonsbehandling blir gitt.

Digoksin

Studier hos friske forsøkspersoner viser at introduksjonen av diklofeak hos personer som behandles med digoksin resulterer i økte plasmanivåer for digoksin. Digoksinnivåene i plasma bør overvåkes når behandling med diklofenak startes og avsluttes da dosejustering kan være nødvendig.

Effekter av andre medikamenter på farmakokinetikken for diklofenak:

Medikamenter som hemmer eller induserer enzymet CYP2C9

Metabolismen for diklofenak katalyseres av enzymet CYP2C9. Samtidig behandling med medikamenter (som flukonazol) som hemmer dette enzymet fører sannsynligvis til høyere konsentrasjoner av diklofenak i plasma. Medikamenter som rifampicin, karbamazepin og barbiturater, som induserer CYP2C9-aktivitet, kan redusere plasmakonsentrasjonen for diklofenak til subterapeutiske nivåer. Diazepam, som metaboliseres via CYP2C9, øker plasmakonsentrasjonen for diklofenak med 50-100 %.

Kolestipol og kolestyramin

Samtidig administrasjon av diklofenak med kolestipol eller kolestyramin reduserer absorpsjonen av diklofenak med ca. 30 % (kolestipol) og 60 % (kolestyramin). Disse midlene bør gis atskilt av en periode på flere timer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Som med andre NSAIDs kan bruk av diklofenak svekke kvinnelig fertilitet, og er ikke anbefalt til kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller som utredes for infertilitet, bør man vurdere å avslutte behandlingen med diklofenak.

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ påvirkning på graviditeten og/eller fosterutviklingen. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og for hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte mindre enn 1 %, opp til ca. 1,5 %. Risikoen er antatt å øke med dose og behandlingsvarighet. Hos dyr har administrasjon av en prostaglandinsyntesehemmer vist seg å resultere i økt pre- og postimplantasjonstap og fosterdødelighet. I tillegg har økt forekomst av ulike malformasjoner, inklusive kardiovaskulære, blitt rapportert hos dyr som har fått prostaglandinsyntesehemmere under den organogeniske perioden.

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 blitt rapportert om innsnevring av ductus arteriosus ved behandling i andre trimester. I de fleste tilfellene gikk dette over etter avsluttet behandling. Diklofenak bør ikke gis i første og andre trimester av svangerskapet med mindre det helt klart er nødvendig. Dersom diklofenak brukes av en kvinne som planlegger å bli gravid, eller som er gravid i første eller annet trimester, bør dosen være så lav som mulig og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Antenatal monitorering for oligohydramnion og ductus arteriosus-innsnevring bør vurderes etter eksponering av diklofenak i flere dager fra svangerskapsuke 20 og utover. Diklofenak skal seponeres dersom oligohydramnion eller ductus arteriosus-innsnevring blir påvist.

Under graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- Kardiopulmonal toksisitet (med prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon).
- Renal dysfunksjon (se over).

Moren og det nyfødte barnet kan ved slutten av svangerskapet utsettes for:

- Mulig forlengelse av blødningstiden, en antiaggregerende effekt som kan forekomme selv etter svært lave doser.
- Hemming av uteruskontraksjoner som resulterer i utsatt eller forlenget fødsel.

Følgelig er diklofenak kontraindisert under tredje trimester av graviditeten.

Amming

Som andre NSAIDs går diklofenak over i morsmelk i små mengder. For å unngå uønskede effekter hos barnet bør diklofenak derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Reaksjonsevnen kan bli redusert hos enkelte pasienter som behandles med diklofenak. Dette bør tas hensyn til når det er behov for økt konsentrasjon, f.eks. ved bilkjøring. Pasienter som opplever svimmelhet, søvnighet, tretthet eller synsforstyrrelser når de tar NSAIDs, bør avstå fra bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Gastrointestinale problemer kan forekomme ved starten av behandlingen hos ca. 10 % av pasientene. Disse bivirkningene forsvinner vanligvis etter noen dager selv om behandlingen fortsetter.

Magesår, perforasjon av GI-blødning, noen ganger dødelig, kan forekomme, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4). Slike problemer kan oppstå når som helst i løpet av behandlingen, med eller uten forvarsel og med eller uten tidligere sykehistorie.

Diklofenak hemmer plateaggregasjonen midlertidig, som kan føre til økt risiko hos pasienter med ulike blødningsforhold.

Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, abdominal smerte, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4) er rapportert etter administrering. Gastritt er observert sjeldnere.

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 Kontraindikasjoner og 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Frekvensklassifiseringen for bivirkninger er som følger:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$),
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$),
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$),
- ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Følgende bivirkninger inkluderer de som er rapportert ved enten korttids- eller langtidsbruk:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært sjeldne	Trombocytopeni, leukopeni, anemi (inklusive hemolytisk anemi og aplastisk anemi). Agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Hypersensitivitet, anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner (inklusive hypotensjon og sjokk). Angioødem (inklusive ansiktsødem).
Svært sjeldne	
Psykiatriske lidelser	
Svært sjeldne	Desorientering, depresjon, søvnløshet, mareritt, irritabilitet, psykotiske reaksjoner.
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Hodepine, svimmelhet. Døsighet. Parestesi, hukommelsesforstyrrelser, krampe, angst, skjelving, aseptisk meningitt, smaksforstyrrelser, cerebrovaskulær hendelse.
Øyesykdommer	
Svært sjeldne	Synsforstyrrelser, tåkesyn, diplopi.
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige Svært sjeldne	Vertigo. Tinnitus, nedsatt hørsel.
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne	Palpitasjoner, brystmerter, hjertesvikt, hjerteinfarkt. Kounis syndrom
Ikke kjent	
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Hypertensjon, vaskulitt.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Sjeldne Svært sjeldne	Astma (inklusive dyspné). Pneumonitt.
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, abdominal smerte, flatulens, anoreksi. Gastritt, gastrointestinal blødning, hematemese, hemoragisk diaré, melena, magesår eller tarmsår (med eller uten blødning eller perforasjon). Kolitt (inklusive hemoragisk kolitt og forverring av ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom), forstoppelse, stomatitt (inklusive ulcerøs stomatitt), glossitt, skader i spiserøret, diafragmalignende tarmforsnevninger, pankreatitt. Iskemisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Økte transaminasenivåer Hepatitt, gulsott, leverfunksjonsforstyrrelser. Fulminant hepatitt, levernekrose, leversvikt.
Hud- og underhudssykdommer	

Vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Utslett. Urtikaria. Bulløse reaksjoner, eksem, erytem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), erythrodermi (eksfoliativ dermatitt), hårtap, fotosensitivitetsreaksjoner, purpura, allergisk purpura, pruritus.
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært sjeldne	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri, nefrotisk syndrom, interstitiell nefritt, papillær nekrose.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Sjeldne	Ødem.

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

Doser over 300 mg kan være toksiske. Administrasjon av 50 mg til barn i alderen 1-3 år ga ingen eller kun mild intoksikasjon. Administrasjon av 150 mg etterfulgt av aktive kulltabletter gav mild intoksikasjon hos en 2-åring. Administrasjon av 325 mg til en voksen gav moderat intoksikasjon. Administrasjon av 2,8 g i løpet av en uke resulterte i tarmperforasjon hos en voksen, og 2 g ga renale effekter hos en voksen.

Symptomer

Kvalme, oppkast, abdominale smerter, gastrointestinal blødning, diaré. Svimmelhet, døsighet, hodepine, tinnitus, angst, hallusinasjoner, kramper (hos barn også myoklone anfall), bevisstløshet. Renale effekter. Hepatiske effekter. Ødemtendens, muligens også metabolsk acidose. Videre kan hypotensjon, respirasjonshemming og cyanose inntreffe.

Behandling

Hvis berettiget: tømming av magesekken, aktivt kull. Antacida ved behov, som kan suppleres med sukralfat. Sikre effektiv diurese. Symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, eddiksyrederivater og lignende substanser, ATC-kode: M01AB05

Dicuno inneholder kaliumsaltet av diklofenak, en ikke-steroid substans med antiinflammatoriske, analgetiske og antipyretiske egenskaper. Hemming av prostaglandinsyntesen har vært vist eksperimentelt å være en viktig komponent i virkningsmekanismen. Prostaglandiner spiller en fremtredende rolle ved inflammasjon, smerte og feber. Dette betyr at diklofenak også hemmer plateaggregasjonen. Diklofenak utøver antiinflammatoriske og analgetiske egenskaper ved revmatiske sykdommer, klinisk manifestert som lindring av symptomer som smerte ved hvile og i bevegelse, morgenstivhet og hovne ledd. Disse egenskapene er også manifestert som funksjonsforbedring. Diklofenak har i kliniske studier vist seg å lindre smerte og redusere blodvolumet ved primær dysmenoré.

Diklofenak hemmer renal prostaglandinsyntese. Denne effekten er ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hemmingen av prostaglandinsyntesen kan imidlertid føre til akutt nyresvikt,

væskeretensjon og hjertesvikt hos pasienter med kronisk nyre-, hjerte- eller leversvikt, og med tilstander som endrer plasmavolumet (se pkt. 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Diklofenak absorberes raskt og fullstendig fra diklofenakkaliumtabletter. Maksimal plasmakonsentrasjon etter én 50 mg tablett var ca. 1 mikrogram/ml (ca. 4 mikromol/l) etter 20-60 minutter. Absorpsjonshastigheten for diklofenak kan reduseres ved administrasjon sammen med mat.

Maksimalkonsentrasjonen for diklofenak i synovialvæsken nås 2-4 timer etter maksimal plasmakonsentrasjon. Halveringstid i synovialvæske er 3-6 timer. Konsentrasjonen av aktiv substans er høyere i synovialvæsken enn i plasma akkurat 4-6 timer etter inntak og holder seg høyere i opptil 12 timer. Diklofenak har en bindingsgrad til serumproteiner på 99,7 %, primært til albumin (99,4 %). Den aktive substansen elimineres fra plasma med en total clearance på 263 ± 56 ml/min. Halveringstiden er 1-2 timer.

Biotransformasjonen av diklofenak skjer ved enkel og multipl hydroksylering og glukuronidering. Ca. 60 % av dosen utskilles i urinen i form av metabolitter. Mindre enn 1 % utskilles uendret. Resten av dosen elimineres som metabolitter i galle og feces.

De farmakokinetiske egenskapene er uendret etter gjentatt administrasjon. Det skjer ingen akkumulering i det anbefalte doseringsintervallet.

Pasientens alder har ingen effekt på absorpsjonen, metabolismen eller utskillelsen av diklofenak. Ingen akkumulering av den uendrete aktive substansen har vært sett hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon etter en enkeltdose. Med en kreatininclearance på mindre enn 10 ml/min, er det teoretiske plasmanivået for metabolitter ved steady state ca. fire ganger så høyt som hos friske frivillige.

Metabolittene utskilles i gallen.

Kinetikken og metabolismen for diklofenak er den samme hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (kronisk hepatitt, ukompensert cirrhose) som hos pasienter uten leversykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensiale indikerer prekliniske data ingen spesiell fare for mennesker utover det som allerede er beskrevet under andre punkter i preparatomtalen. I dyrestudier viste den kroniske toksisiteten for diklofenak seg hovedsakelig som lesjoner og sår i gastrointestinaltraktus. I en to-årig toksisitetsstudie ble det observert en doseavhengig økning i forekomsten av hjertetrobose hos rotter som ble behandlet med diklofenak.

I eksperimentelle dyrestudier på reproduksjonstoksitet forårsaket diklofenak ovulasjonshemming hos kaniner samt svekket implantasjon og tidlig embryonisk utvikling hos rotter. Drektighetstiden og fødselstiden ble forlenget med diklofenak. Det embryotoksiske potensialet for diklofenak ble undersøkt hos tre dyrearter (rotte, mus, kanin). Fosterdød og vekstretardasjon forekom ved maternotoksiske dosenivåer. Doser under den maternotoksiske grensen hadde ingen innflytelse på den postnatale utviklingen av avkommet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Stivelse, pregelatinisert (mais)
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

Polyvinylalkohol

Makrogol

Talkum

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, rødt (E 172)

Jernoksid, gult (E 172)

25 mg: Jernoksid, svart (E 172)

50 mg: Ponceau 4R aluminiumlakk (E 124)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

25 mg: 4 år.

50 mg: 5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg: 10, 20, 30, 50 og 100 tabletter i blisterpakning (PVC/PVdC/Al).

50 mg: 30, 50 og 100 tabletter i blisterpakning (PVC/PVdC/Al).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitabalans Oy

Varastokatu 8

FI-13500 Hämeenlinna

FINLAND

Tel: +358 (3) 615600

Fax: +358 (3) 6183130

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 09-6972

50 mg: 09-6973

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.06.2011
Dato for siste fornyelse: 03.03.2016

10. OPPDATERINGSDATO

30.01.23