

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Modifenac 75 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 75 mg diklofenaknatrium (25 mg diklofenaknatrium i enterosolubil form hvor virkestoffet avgis hurtig, samt 50 mg diklofenaknatrium i depotform hvor virkestoffet avgis langsomt).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Reumatoid artritt. Juvenil reumatoid artritt. Artrose. Mb. Bekhterev.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Voksne: 1 kapsel 1-2 ganger daglig.

Ved sterke smerter spesielt om morgenen, kan 2 Modifenac 75 mg kapsler tas samtidig.

Administrasjonsmåte

Ved akutte smerter bør kapslene tas før måltider for å få en så hurtig innsettende virkning som mulig. Kapslene skal svelges hele med rikelig væske.

Spesielle populasjoner

Eldre (pasienter over 65 år)

Ingen justering av startdosen er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Etablert hjerte- og karsykdom eller signifikante kardiovaskulære risikofaktorer

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

Nedsatt nyrefunksjon

Modifenac er kontraindisert hos pasienter med nyresvikt (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 Modifenac hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor diklofenak eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Leversvikt og nyresvikt (se pkt. 4.4).
- Ved magesår eller sår i tarm, blødninger eller perforasjoner.
- Tidligere gastrointestinale blødninger, perforasjoner eller sår ved bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). Pågående eller tidligere tilbakevendende peptisk sår/blødning (to eller flere atskilte episoder med påvist sår eller blødning).
- Som andre NSAIDs, skal diklofenak ikke gis hvis acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs har forårsaket allergiske manifestasjoner som astma, urticaria eller akutt rhinitt.
- Graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Hjertesvikt (NYHA II-IV), iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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.

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).

Samtidig bruk med andre systemiske NSAIDs, inkludert cox-2-hemmere bør unngås. Synergistiske effekter er ikke dokumentert og risiko for bivirkninger øker.

Allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner kan oppstå i sjeldne tilfeller ved bruk av diklofenak eller andre NSAIDs 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.

Symptomer på infeksjon kan maskeres pga. NSAIDs sine farmakodynamiske egenskaper.

Bruk av diklofenak kan 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 diklofenak vurderes (se pkt. 4.6 og 5.1).

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, SLE, hematopoieseforstyrrelser samt pasienter med alvorlige leverforstyrrelser.

Eldre

Eldre har høyere frekvens av NSAIDs-relaterte bivirkninger, dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale. Spesielt anbefales det å anvende laveste effektive dose hos eldre pasienter som er skrøpelige eller har lav kroppsvekt.

Gastrointestinale effekter

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner har vært rapportert for alle NSAIDs, inkludert diklofenak. Dette kan oppstå på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige plager. Slike bivirkninger kan være fatale, og de gir generelt alvorligere konsekvenser hos eldre. Dersom gastrointestinal blødning eller sår oppstår skal preparatet seponeres. Diklofenak kan maskere symptomer på ulcus. Nøye medisinsk overvåking er 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). Risikoen for gastrointestinal blødning øker med høyere NSAID-dose, og er økt hos pasienter med tidligere sår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning eller perforasjon. Hos slike pasienter bør behandlingen initieres og holdes på laveste effektive dose. Kombinasjonsbehandling med ulcusprofylakse (f.eks. med protonpumpehemmere eller misoprostol) 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 rapportere alle 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, midler med platehemmede effekt eller selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) (se pkt. 4.5).

Nøye medisinsk overvåking og forsiktighet bør utvises hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom da slik sykdom kan forverres (se pkt. 4.8).

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.

Hepatiske effekter

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er nøye medisinsk oppfølging nødvendig på grunn av fare for forverring. Verdien til ett eller flere leverenzymmer kan øke. Ved langtidsbehandling bør derfor leverfunksjonen kontrolleres regelmessig. 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 Modifenac seponeres. Hepatitt kan oppstå uten forvarsel. Forsiktighet bør utvises ved bruk av Modifenac hos pasienter med hepatisk porfyri siden preparatet kan utløse anfall.

Renale effekter

Prostaglandiner er viktige for å opprettholde nyreperfusjonen. Fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs, er spesiell forsiktighet nødvendig hos følgende pasientgrupper: eldre pasienter, pasienter som tidligere har hatt hypertensjon, mild til moderat hjertesvikt, redusert nyrefunksjon, pasienter som får samtidig behandling med diuretika eller legemidler som kan ha betydelig effekt på nyrefunksjonen, pasienter med betydelig redusert ekstracellulært volum av ulik årsak, f.eks. før eller etter omfattende operasjoner (se pkt. 4.3). Overvåking av nyrefunksjonen anbefales som en forholdsregel ved bruk av Modifenac i slike tilfeller. Når behandlingen avsluttes, vil verdien normalt gå tilbake til samme nivå som før behandling.

Hudeffekter

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs (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. Modifenac bør seponeres ved første tegn på utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs.

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 liten økning i risiko for arterielle tromboser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag).

Pasienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) bør bare behandles med diklofenak etter nøye vurdering, og kun med doser ≤ 100 mg daglig når behandlingen har en varighet på mer enn 4 uker.

Siden de kardiovaskulære risikoene kan øke med økt dose og varighet av behandling, bør laveste effektive dose brukes i kortest mulig tid. Pasientens behov for behandling av symptomer og respons på behandlingene skal evalueres jevnlig, særlig når behandlingen varer i mer enn 4 uker. Pasienter bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på alvorlige arteriotrombotiske hendelser (f.eks. brystmerter, kortpustethet, svakhet, slørete tale) som kan oppstå uten forvarsel. Pasienter skal oppfordres til å oppsøke lege umiddelbart ved slike symptomer.

Hematologiske effekter

Ved langvarig bruk av Modifenac eller andre NSAIDs, anbefales det å utføre blodanalyser.

Plateaggregeringen kan hemmes forbigående. Pasienter med hemostatisk sykdom bør overvåkes nøye.

Astma

Hos pasienter med astma, sesongavhengig allergisk rhinitt, hevelse i neseslimhinnene (nasale polypper), kronisk obstruktive lungesykdommer (KOLS) eller kroniske luftveisinfeksjoner (særlig dersom de er forbundet med symptomer som ligner allergisk rhinitt), kan NSAID-reaksjoner som forverring av astma (såkalt analgetikaintoleranse/analgetikaastma), Quinckes ødem eller urticaria forekomme hyppigere 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.

Hjelpestoff(er)

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende interaksjoner har forekommet ved bruk av Modifenac enterotabletter og/eller andre diklofenakformuleringer:

Litium: Diklofenak nedsetter litiums renale clearance med ca. 20 %, og medfører økt plasmakonsentrasjon av litium. Serumnivået for litium bør overvåkes. Kombinasjonen bør unngås dersom det ikke er mulig med hyppige kontroller av litiumnivået i serum for å kontrollere dosen.

Digoksin: Ved samtidig bruk kan diklofenak medføre økt plasmakonsentrasjon av digoksin. Serumnivået for digoksin bør overvåkes.

Diuretika og antihypertensiva: Samtidig bruk av diklofenak (eller andre NSAIDs) og diuretika eller antihypertensiva (f.eks. betablokkere, ACE-hemmere) kan 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. Samtidig behandling med kaliumsparende diuretika kan assosieres med økte serumkaliumnivåer, og dette bør derfor overvåkes jevnlig (se pkt. 4.4).

Andre NSAIDs og kortikosteroider: Samtidig behandling med andre systemiske NSAIDs eller kortikosteroider kan øke frekvensen av gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia og platehemmere: Forsiktighet anbefales siden samtidig bruk kan øke risikoen for blødning. Selv om det ikke er vist i kliniske utprøvinger at diklofenak påvirker effekten av antikoagulantia, er det meldt om tilfeller der samtidig behandling med preparatet og antikoagulantia har medført økt blødningsrisiko. Det anbefales derfor at slike pasienter kontrolleres jevnlig.

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer): Samtidig bruk av NSAIDs og SSRIer kan øke risikoen for gastrointestinale blødninger (se pkt. 4.4).

Antidiabetika: Kliniske studier har vist at diklofenak kan gis samtidig med orale antidiabetika uten at effekten av disse påvirkes. Det er imidlertid blitt rapportert om enkelttilfeller av hypoglykemisk og hyperglykemiske effekter som har påkrevd doseringsendringer av antidiabetiske substanser under behandling med diklofenak. Av forsiktighetshensyn anbefales derfor overvåkning av blodsukknivået ved samtidig behandling.

Metotreksat: Diklofenak kan hemme den tubulære sekresjonen av metotreksat og derved øke metotreksatnivåene. Hvis NSAIDs er brukt mindre enn 24 timer før eller etter behandling med metotreksat, kan dette forårsake økt blodkonsentrasjon av metotreksat, og dermed økt toksisitet av substansen. 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: Ved samtidig behandling med diklofenak og ciklosporin er det observert en relativ høy frekvens av nefrotoksitet (økende serumkreatinin) med stigende blodtrykk. Etter en oral enkeltdose med 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 bør kombinasjonen unngås.

Kinoloner: Det er rapportert om isolerte tilfeller av kramper som følge av samtidig bruk av kinoloner og NSAIDs.

Fenytoin: Ved samtidig bruk av fenytoin og diklofenak anbefales kontroll av plasmakonsentrasjonen for fenytoin pga. forventet økt eksponering for fenytoin.

Kolestipol, 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.

Potente CYP 2C9-hemmere: Forsiktighet anbefales dersom diklofenak foreskrives sammen med potente CYP 2C9-hemmere (som sulfinpyrazon og vorikonazol). Dette kan medføre signifikant økning av maksimal plasmakonsentrasjon og eksponering for diklofenak pga. hemming av metabolismen av diklofenak.

Probenecid: Noen få studier bekrefter at samtidig administrering av probenecid kan øke plasmakonsentrasjonen av NSAIDs.

Legemidler som forårsaker hyperkalemi: Samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, ciklosporin, takrolimus eller trimetoprim kan være forbundet med økte serumkaliumnivåer, som derfor bør monitoreres hyppig (se pkt. 4.4).

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 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 økt fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. I dyrestudier har prostaglandinsyntesehemmere resultert i økning av pre- og post-implantasjonstap og embryonal/føtal dødelighet. I tillegg er det blitt rapportert økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som har fått en prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen.

Bruk av diklofenak etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg er det rapportert innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste tilfeller gikk tilbake etter opphør av behandling. Diklofenak skal derfor ikke brukes under første og andre trimester hvis ikke strengt nødvendig. Dersom diklofenak brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og innsnevring av ductus arteriosus bør overvåkes dersom diklofenak anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Diklofenak skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller innsnevring av ductus arteriosus blir påvist.

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

- kardiopulmonal toksisitet (prematur innsnevring/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 siste trimester (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Som andre NSAIDs går diklofenak over i morsmelk i små mengder. For å unngå uønskede effekter hos spedbarnet skal Modifenac ikke brukes under amming.

Fertilitet

Som for andre NSAIDs kan bruk av Modifenac 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 Modifenac vurderes (se pkt. 5.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som opplever synsforstyrrelser, svimmelhet, søvnighet eller andre sentralnervøse forstyrrelser, bør advares mot bilkjøring og betjening av maskiner inntil reaksjonen på preparatet er kjent.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger (Tabell 1) er rangert etter frekvens under hver overskrift, med de vanligste bivirkningene først. Følgende frekvensinndeling er benyttet: 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 enten ved korttids- eller ved 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

Organklassesystem	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 ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytose.	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet, anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner (inkludert hypotensjon og sjokk).	Angioneurotisk ødem (inkludert ansiktsødem).	
Psykiatriske lidelser				Desorientering, depresjon, søvnløshet, mareritt, irritabilitet, psykotiske forstyrrelser.	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet.		Søvnighet.	Parestesi, hukommelsesforstyrrelser, kramper, angst, tremor, aseptisk meningitt, smaksforstyrrelser, cerebrovaskulær hendelse.	
Øyesykdommer				Synsforstyrrelser, tåkesyn, diplopia.	
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo.			Tinnitus, nedsatt hørsel.	
Hjertesykdommer		*Palpitasjoner, *brystmerter, *hjertesvikt, *hjerterinfarkt.			Kounis syndrom.
Karsykdommer				Hypertensjon, vaskulitt.	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Astma (inkludert dyspné).	Pneumonitt.	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, abdominal smerte, flatulens, anoreksi.		Gastritt, gastrointestinale blødning, hematemesis, blodig diaré, blodig avføring, gastrointestinale sår (med eller	Kolitt (inkludert blodig kolitt og forverring av ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom), konstipasjon, stomatitt, (inkludert ulcerøs stomatitt) glossitt,	Iskemisk kolitt.

			uten blødning eller perforasjon).	øsofagussykdommer, diafragmalignende intestinalstrikturer, pankreatitt.	
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede transaminase r.		Hepatitt, gulsott, leversykdom.	Fulminant hepatitt, levernekrose, leversvikt.	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett.		Urticaria.	Bulløs erupsjon, eksem, erytem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, Lyells syndrom (akutt toksisk epidermolyse), erythroderma (eksfoliativ dermatitt), hårtap, fotosensibiliseringsreaksjoner, purpura, Henoch-Schönleins purpura, pruritus.	
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri, nefrotisk syndrom, tubulointerstitiell nefritt, renal papillær nekrose.	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Ødem.		

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

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 (f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag) (se pkt. 4.3 og 4.4).

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

Symptomer

Det er ikke noe typisk klinisk bilde assosiert med overdosering av diklofenak. Symptomer på overdosering kan være kvalme, oppkast, gastrointestinale blødninger, diaré, cerebrale symptomer (som svimmelhet, hodepine, ataksi stigende til koma og kramper) eller tinnitus. Påvirkning av lever- og nyrefunksjon, hypotensjon, respirasjonsdepresjon, evt. koagulasjonsforstyrrelser. Ved alvorlig forgiftning kan akutt nyresvikt og leverskade forekomme.

Behandling

Hovedsakelig støttende og symptomatisk (som for alle NSAIDs).

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

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

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: Ikke-steroid antiinflammatorisk middel med analgetisk og antipyretisk effekt, ATC-kode: M01A B05.

Virkningsmekanisme

Hemmer prostaglandinsyntesen, men eksakt virkningsmekanisme er ikke klarlagt.

Prostaglandiner er involvert i eggøsning, bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Modifenac kapsler inneholder 25 mg diklofenaknatrium i entero-oppløselige pellets og 50 mg i form av depotpellets som gir en kombinasjon av hurtig innsettende effekt og lang effektdurasjon.

De enkelte pellets har en diameter på ca. 1 mm, som betyr at passasjen gjennom pylorus er mindre avhengig av ventrikkelmobilitet enn konvensjonelle enterotabletter. Modifenac kapsler gir mindre inter- og intraindividuell spredning i absorpsjonshastigheten sammenliknet med konvensjonelle enterotabletter. Inntak sammen med mat har ingen innflytelse på mengden diklofenak som absorberes, men kan forsinke innsettende virkning og absorpsjonshastighet noe.

Diklofenak absorberes fullstendig etter oral administrasjon.

Maks. plasmakonsentrasjon oppnås innen 1 time og terapeutisk nivå (>50 ng/ml) opprettholdes i ca. 8 timer.

Diklofenak metaboliseres kraftig ved den første passasjen gjennom leveren. Ca. 35-70 % av den absorberte mengden aktivt stoff når posthepatisk sirkulasjon uomdannet.

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.

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 glukuronidkonjugater. To av disse fenoliske metabolittene er biologisk aktive, men i mye mindre grad enn diklofenak.

Eliminasjon

Total systemisk clearance av diklofenak fra plasma er 265 ± 56 ml/min (mean verdi $\pm$ 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. En 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 og fæces.

Pasientkarakteristika

Når vanlig doseringsregime følges, er det ikke, ut i fra single-dose kinetikken, 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 ikke-kompensert cirrhose er kinetikken og metabolismen for diklofenak den samme som hos pasienter uten leversykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplantasjonstap og embryo/føtal død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr gitt prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen. Det er ikke konstatert mutagene eller karsinogene effekter av diklofenak.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Talkum
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Silika, kolloidal vannfri
Propylenglykol
Polymetakrylsyrederivater
Trietylsitrat
Gelatin
Skjellakkglasur 45 % (20 % esterifisert)
Isopropyl alkohol
n-butylalkohol
Natriumlaurylsulfat
Titandioksid (E171)
Indigotin I (E132)

Egenskaper ved formuleringen

Kapslene inneholder to typer pellets: Pellets med diklofenaknatrium i enterosolubil form hvor virkestoffet avgis hurtig, samt 50 mg diklofenaknatrium i depotform hvor virkestoffet avgis langsomt.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning, 20 og 100 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

96-3618

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.04.1998
Dato for siste fornyelse: 23.04.2008

10. OPPDATERINGSDATO

14.09.2023