

SAMMENDRAG AV PRODUKTEGENSKAPER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voltaren® retard 100 mg – filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En filmdrasjert tablett inneholder: Diklofenaknatrium 100 mg

Andre innholdsstoffer med kjent effekt: ca. 119 mg sukrose per filmdrasjert tablett og mindre enn 1 mmol natrium per filmdrasjert tablett.

Fullstendig liste over andre innholdsstoffer, se avsnitt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tablett

Rosa, runde, bikonvekse tablett med avrundede kanter, preget med «CGC» på den ene siden og «CG» på den andre siden

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

For behandling av følgende smertetilstander:

- Smertefulle tilstander ved inflammatoriske og degenerative revmatiske sykdommer som kronisk polyartritt, ankyloserende spondylitt, artrose, spondylarthrose og spondylitt;
- Spondylogene smertesyndromer;
- Ekstraartikulær revmatisme;
- Smertefulle, posttraumatiske og postoperative inflammatoriske og hevelsestilstander;
- Smertefulle, inflammatoriske tilstander i gynekologi (f.eks. som adjuvans ved adnexitt) eller i øre-, nese-, halsmedisin (f.eks. som adjuvans ved faryngotonsillitt, otitt)
- primær dysmenoré

Feber alene er ingen indikasjon.

Avhengig av indikasjonen og den resulterende varigheten av bruken, er Voltaren retard filmdrasjerte tablett egnet for bruk ved langvarige smerte- og betennelsestilstander.

På grunn av den forsinkede virkestofffrigjøringen fra Voltaren retard filmdrasjerte tablett, er dette preparatet ikke egnet for innledning av behandling av sykdommer der en rask virkning er nødvendig.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dosen over kortest mulig periode som er nødvendig for symptomkontroll (se avsnitt 4.4 Spesielle advarsler og forsiktighetsregler ved bruk).

Doseringen skal tilpasses individuelt etter sykdomsbildet. Døgndosen fordeles vanligvis på to enkeltdoser.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Svelges hele med tilstrekkelig væske, helst til måltidene. Filmbrasjerte tablett er må ikke deles eller tygges.

Voksne og ungdom fra fylte 14 år:

Den anbefalte startdosen er 100-150 mg per dag. Dette oppnås i form av 1 filmbrasjert tablett Voltaren retard, og om nødvendig økes ved ytterligere bruk av filmbrasjerte tablett eller suppositorier på 50 mg. Hvis symptomene er spesielt sterke om natten eller om morgenen, bør Voltaren retard filmbrasjerte tablett tas om kvelden.

I lettere tilfeller eller for langtidsbehandling er vanligvis 1 filmbrasjert tablett Voltaren retard 100 mg per dag tilstrekkelig, eller Voltaren 50 mg filmbrasjerte tablett er tilgjengelige.

Andre indikasjoner (f.eks. smertefulle postoperative betennelses- og hevelsestilstander):

Den anbefalte startdosen er 100-150 mg daglig. I lettere tilfeller samt hos ungdom over 14 år er vanligvis 50 - 100 mg per dag tilstrekkelig.

For disse pasientene er Voltaren filmbrasjerte tablett med lavere dosering (50 mg) tilgjengelige.

Dysmenoré:

Ved primær dysmenoré må dosen tilpasses individuelt og ligger mellom 50 og 150 mg daglig. Innledningsvis anbefales 50 til 100 mg daglig. Behandlingen startes ved de første symptomene og fortsetter avhengig av symptomene i noen dager.

Eldre personer (fra 65 år):

Hos eldre personer er forsiktighet nødvendig på grunn av generelle medisinske overveielser: Det anbefales spesielt å bruke den laveste effektive dosen hos svekkede eldre og undervektige pasienter (se avsnitt 4.4).

For lavdosering hos voksne er Voltaren tilgjengelig i andre formuleringer.

Barn og ungdom under 14 år:

Voltaren retard 100 mg filmbrasjerte tablett er ikke egnet for barn og ungdom under 14 år.

Leverdysfunksjon

Voltaren er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leverinsuffisiens (se avsnitt 4.3. Kontraindikasjoner). Siden det ikke er utført spesifikke studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon, kan det ikke gis anbefalinger for en spesifikk dosejustering. Forsiktighet bør utvises når Voltaren brukes hos pasienter med lett til moderat leverdysfunksjon (se avsnitt 4.4).

Nyrefunksjonsforstyrrelser

Voltaren er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyreinsuffisiens (se avsnitt 4.3. Kontraindikasjoner). Siden det ikke er utført spesifikke studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan det ikke gis anbefalinger for en spesifikk dosejustering. Forsiktighet bør utvises når Voltaren brukes hos pasienter med lett til moderat nyrefunksjonsforstyrrelse (se avsnitt 4.4.).

4.3. Kontraindikasjoner

Voltaren retard filmdrasjerte tabletter skal ikke brukes ved:

- Kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av de andre bestanddelene nevnt i avsnitt 6.1
- Pasienter der acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller andre legemidler med prostaglandinsyntesehemmende effekt kan utløse astma, angioødem, hudreaksjoner eller rhinitt, altså kryssreaksjoner induert av NSAIDs
- Hematologiske sykdommer (f.eks. blodsykdommer, porfyri, hemoragisk diatase)
- Kjent hjertesvikt (NYHA II-IV), iskemisk hjertesykdom, perifer arteriell okklusjonssykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom
- Aktive peptiske sår eller blødninger
- Tilbakevendende peptiske sår eller blødninger (to eller flere episoder med påvist ulcerasjon eller blødning i anamnesen)
- Gastrointestinal blødning eller perforasjon i anamnesen, forårsaket av tidligere behandling med NSAIDs
- Cerebrovaskulær blødning
- Akutte alvorlige blødninger
- Alvorlig leverinsuffisiens (se avsnitt 4.4)
- Alvorlig nyreinsuffisiens (se avsnitt 4.4)
- en graviditet i siste trimester og under amming (se avsnitt 4.6)
- Barn og ungdom opp til 14 år, da den anbefalte doseringen basert på kroppsvekt for denne pasientgruppen ikke er mulig med 100 mg retard filmdrasjerte tabletter.

4.4. Spesielle advarsler og forsiktighetsregler ved bruk

Forekomsten av uønskede virkninger kan minimeres ved bruk av laveste effektive dose over kortest mulig periode som er nødvendig for å oppnå symptomfrihet (se avsnitt 4.2 eller pakningsvedlegg og kardiovaskulære effekter nedenfor).

Samtidig bruk av diklofenak med systemiske NSAIDs, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere, bør unngås på grunn av manglende bevis for synergistisk nytte og muligheten for additive bivirkninger.

Eldre pasienter:

Hos eldre pasienter (fra 65 år), spesielt hvis de er skrøpelige eller har lav kroppsvekt, forekommer uønskede virkninger oftere under NSAID-terapi, spesielt gastrointestinale blødninger og perforasjoner, også med dødelig utfall (se avsnitt 4.2).

Advarsler

I forbindelse med bruk av diklofenak er det i svært sjeldne tilfeller rapportert om alvorlige hudreaksjoner, noen med dødelig utfall, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell syndrom) og generalisert bulløs fast

legemiddelutslett (se avsnitt 4.8). Den høyeste risikoen for slike reaksjoner ser ut til å være i begynnelsen av behandlingen, da disse reaksjonene i de fleste tilfeller oppstod i den første behandlingsmåned.

Voltaren retard filmdrasjerte tabletter skal seponeres ved første tegn på hudutslett, lesjoner i slimhinner eller andre tegn på overreaksjoner.

Som med andre NSAIDs kan det i sjeldne tilfeller oppstå allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, uten at pasientene tidligere har blitt behandlet med diklofenak. Overfølsomhetsreaksjoner kan også utvikle seg til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaksjon som kan føre til hjerteinfarkt.

Symptomer på slike reaksjoner ved pasientens presentasjon kan blant annet være brystmerter som oppstår i forbindelse med en allergisk reaksjon på diklofenak.

Som andre NSAIDs kan Voltaren retard filmdrasjerte tabletter maskere tegn og symptomer på en infeksjon på grunn av deres farmakodynamiske profil.

Forsiktighetsregler

Hos eldre pasienter er forsiktighet nødvendig på grunn av generelle medisinske hensyn. Det anbefales spesielt å bruke laveste effektive dosering hos svekkede eldre og undervektige pasienter.

Forhåndseksisterende astma:

Hos pasienter som lider av astma, høysnue, hevelse i neseslimhinnen (såkalte nesepolypper), kroniske, luftveisobstruktive sykdommer eller kroniske luftveisinfeksjoner (spesielt forbundet med høysnuelignende symptomer), kan reaksjoner på NSAIDs, som forverret astma (såkalt analgetika-intoleranse/analgetika-astma), angioødem eller elveblest (Urtikaria) hyppigere enn hos andre pasienter. Derfor er det nødvendig med spesiell forsiktighet hos slike pasienter (beredskap for nødsituasjoner). Det samme gjelder for pasienter som er overfølsomme (allergiske) overfor andre stoffer, f.eks. med hudreaksjoner, kløe eller elveblest.

Gastrointestinale effekter:

Som med alle NSAIDs, bør det utvises spesiell forsiktighet og overvåking ved forskrivning av diklofenak til pasienter med symptomer som tyder på gastrointestinale forstyrrelser eller med en historie med indikasjoner på magesår eller tarmulcerasjon, blødning eller perforasjon (se avsnitt 4.3).

Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner, også med dødelig utfall, har blitt rapportert under alle NSAIDs, inkludert diklofenak. De oppstod med eller uten forutgående advarselssymptomer eller alvorlige gastrointestinale hendelser i historien på ethvert tidspunkt i behandlingen.

NSAIDs, inkludert diklofenak, kan være assosiert med en økt risiko for anastomoselekkasje i mage-tarmkanalen. Ved bruk av diklofenak etter en kirurgisk inngrep i mage-tarmkanalen anbefales tett medisinsk overvåking og spesiell forsiktighet.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulcerasjon eller perforasjon er høyere med økende NSAID-dose, hos pasienter med sår i historien, spesielt med komplikasjoner som blødning eller perforasjon (se avsnitt 4.3) og hos eldre pasienter. Disse pasientene bør starte og fortsette behandlingen med den laveste tilgjengelige dosen. Eldre pasienter viser en større

hyppighet av bivirkninger under NSAIDs, spesielt gastrointestinale blødninger og perforasjon, som kan være dødelige.

For disse pasientene, samt for pasienter som trenger samtidig behandling med lavdose acetylsalisylsyre

(ASA) eller andre legemidler som kan øke den gastrointestinale risikoen (se avsnitt 4.5), bør en kombinasjonsbehandling med beskyttende legemidler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) vurderes (se nedenfor og avsnitt 4.5).

Pasienter med en sykehistorie med gastrointestinale plager, spesielt eldre pasienter, bør rapportere alle uvanlige abdominale symptomer (spesielt gastrointestinale blødninger) til legen sin. Forsiktighet anbefales også hos pasienter som samtidig får legemidler som kan øke risikoen for gastrointestinal ulcerasjon eller blødning, som systemiske kortikosteroider, antikoagulantia (som f.eks. warfarin), blodplatehemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (se avsnitt 4.5).

Hvis det oppstår gastrointestinal blødning eller ulcerasjon hos pasienter under behandling med diklofenak, må behandlingen avbrytes umiddelbart.

NSAIDs bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en gastrointestinal sykdom i historien (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da tilstanden deres kan forverres (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter:

En passende overvåking og rådgivning av pasienter med hypertensjon og/eller lett til moderat dekompenisert hjertesvikt i historien er nødvendig, da væskeretensjon og ødemer har blitt rapportert i forbindelse med NSAID-terapi.

Kliniske studier og epidemiologiske data peker konsekvent på en økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel hjerteinfarkt eller slag) som er assosiert med bruk av diklofenak, spesielt ved høy dose (150 mg daglig) og ved langtidsbruk (se avsnitt 4.3 Kontraindikasjoner).

Pasienter med betydelige risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) for kardiovaskulære hendelser bør bare behandles med diklofenak etter nøye vurdering. Siden de kardiovaskulære risikoene ved diklofenak kan øke med dosen og varigheten av bruken, bør den laveste effektive daglige dosen brukes over kortest mulig periode. Det bør regelmessig vurderes om pasienten fortsatt trenger symptomlindring og hvordan han/hun responderer på behandlingen.

Dette gjelder spesielt hvis behandlingen varer mer enn 4 uker. Pasientene bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på arteriotrombotiske hendelser (f.eks. brystmerter, kortpustethet, svakhet, utydelig tale), som kan oppstå uten forvarsel. Pasientene bør informeres om å oppsøke lege umiddelbart hvis en slik situasjon oppstår.

Hepatiske effekter:

Pasienter med leverfunksjonsforstyrrelser krever nøye medisinsk overvåking, da tilstanden deres kan forverres.

Som med andre NSAIDs, inkludert diklofenak, kan nivåene av ett eller flere leverenzymmer øke. Som en forholdsregel er det derfor nødvendig med regelmessig bestemmelse av leverfunksjonen ved langvarig behandling med Voltaren retard filmtabletter. Voltaren retard filmtabletter bør seponeres hvis en leverfunksjonsforstyrrelse vedvarer eller forverres, hvis

kliniske tegn på leversykdom oppdages eller hvis andre manifestasjoner oppstår (f.eks. eosinofili, hudutslett). Hepatitt kan oppstå uten forutgående symptomer.

Forsiktighet er nødvendig ved bruk av Voltaren retard filmtabletter hos pasienter med hepatisk porfyri, da et anfall kan utløses.

Renale effekter:

Ved bruk av NSAIDs, inkludert diklofenak, er det rapportert om væskeretensjon og ødem. Derfor bør følgende pasienter utvise spesiell forsiktighet:

Pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon, pasienter med en historie med høyt blodtrykk, eldre pasienter, pasienter som får samtidig behandling med diuretika eller legemidler som påvirker nyrefunksjonen betydelig, pasienter med en vesentlig reduksjon av det ekstracellulære volumet på grunn av ulike årsaker, f.eks. før eller etter en større operasjon (se avsnitt 4.3).

Som en forsiktighetsregel bør nyrefunksjonen vurderes i disse tilfellene. En avbrudd i behandlingen fører vanligvis til en gjenoppretting av tilstanden før behandlingen.

Hematologiske effekter:

Ved lengre bruk anbefales det, som med alle NSAIDs, å overvåke blodbildet.

Som med andre NSAIDs kan behandling med Voltaren retard filmdrasjerte tabletter føre til en midlertidig hemming av blodplateaggregasjonen. Pasienter med nedsatt hemostase bør overvåkes nøye.

Hudreaksjoner:

Alvorlige hudreaksjoner, noen av dem dødelige, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og generalisert bulløs fast legemiddelutslett, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller i forbindelse med bruk av diklofenak (se avsnitt 4.8). Pasienter ser ut til å ha høyest risiko for disse reaksjonene tidlig i behandlingsforløpet, hvor reaksjonen i de fleste tilfeller oppstår innen den første måneden av behandlingen. Voltaren bør seponeres ved første tegn på hudutslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

Som med andre NSAIDs kan det i sjeldne tilfeller oppstå allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, uten at pasientene tidligere har blitt behandlet med diklofenak.

Generelle merknader

På grunn av sine farmakodynamiske egenskaper kan diklofenak - som andre NSAIDs - maskere symptomer på infeksjon (f.eks. feber, smerte). Pasientene bør informeres om å søke medisinsk råd umiddelbart hvis smerter eller andre tegn på betennelse vedvarer eller forverres, som for eksempel en forverring av allmentilstanden eller ved feber under behandlingen.

Analgetikainduisert hodepine

Ved langvarig høydosert, ikke forskriftsmessig bruk av smertestillende midler kan hodepine oppstå, som ikke bør behandles med økte doser av legemidlet. Pasientene bør informeres om dette hvis nødvendig.

Nyreskader

Vanemessig inntak av smertestillende midler kan føre til permanent nyreskade med risiko for nyresvikt. Pasientene bør informeres om dette hvis nødvendig.

Sukroseintoleranse:

Voltaren retard filmdrasjerte tabletter inneholder sukrose. Pasienter med den sjeldne arvelige fruktose/galaktoseintoleransen, en glukose-galaktosemalabsorpsjon eller en sukrase-isomaltaseinsuffisiens bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per filmdrasjerte tablett, dvs. det er praktisk talt «natriumfritt».

4.5. Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Følgende interaksjoner er rapportert (inkludert de som er beskrevet med Voltaren retard filmdrasjerte tabletter og/eller andre doseringsformer av Voltaren):

Sterke CYP2C9-hemmere

Forsiktighet bør utvises når diklofenak foreskrives samtidig med sterke CYP2C9-hemmere (som f.eks. sulfinpyrazon og vorikonazol); dette kan føre til en signifikant økning i topp-plasmakonsentrasjoner og diklofenak-eksponering på grunn av hemming av diklofenak-metabolismen.

CYP2C9-induktorer

Forsiktighet bør utvises ved samtidig forskrivning av diklofenak med CYP2C9-induktorer (f.eks. rifampicin). Det kan føre til en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjon og eksponering av diklofenak.

Litium/Digoksin/Fenytoin

Ved samtidig bruk kan diklofenak øke plasmanivået av litium, digoksin eller fenytoin. Kontroll av serumkonsentrasjoner anbefales derfor.

Diuretika/Antihypertensiva

Som andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) kan diklofenak ved samtidig bruk av diuretika eller antihypertensiva (f.eks. betablokkere, ACE-hemmere) svekke den antihypertensive effekten. Derfor bør kombinasjonen brukes med forsiktighet, og pasienter, spesielt eldre pasienter, bør få blodtrykket kontrollert regelmessig. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og nyrefunksjonen bør kontrolleres etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig, spesielt for diuretika og ACE-hemmere på grunn av økt risiko for nefrotoksisitet.

Legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi

Samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, ciklosporin, takrolimus eller trimetoprim kan være forbundet med økte serumkaliumverdier; disse verdiene bør derfor overvåkes hyppig (se avsnitt 4.4).

Andre NSAIDs og kortikosteroider

Samtidig administrasjon av diklofenak med kortikosteroider eller andre NSAIDs øker risikoen for bivirkninger i mage-tarmkanalen (se avsnitt 4.4). Samtidig medisinerings med acetylsalisylsyre fører til en reduksjon i konsentrasjonen av diklofenak i serum.

Metotreksat

Diklofenak kan hemme den tubulære renale clearance av metotreksat, noe som fører til en økning i metotreksat-nivåene. Forsiktighet bør utvises når NSAIDs, inkludert diklofenak, brukes mindre enn 24 timer før eller etter administrering av metotreksat, da konsentrasjonen av metotreksat i blodet kan øke og dermed dets toksiske effekt.

Ciklosporin og takrolimus

Effekten av NSAIDs på renale prostaglandiner kan øke nefrotoksisiteten av ciklosporin og takrolimus. Derfor bør NSAIDs administreres i lavere doser ved samtidig bruk av ciklosporin eller takrolimus.

Kinolon-antibiotika

Det har vært enkelte rapporter om kramper som muligens skyldes samtidig bruk av kinoloner og NSAIDs.

Colestipol og kolestyramin

Disse stoffene kan forårsake forsinket eller redusert absorpsjon av diklofenak. Derfor anbefales det

å ta diklofenak minst 1 time før eller 4 til 6 timer etter inntak av colestipol/kolestyramin.

Antikoagulantia og blodplatehemmende midler

Forsiktighet er nødvendig, da samtidig administrasjon kan øke risikoen for blødning (se avsnitt 4.4). Kliniske undersøkelser ser ikke ut til å indikere at diklofenak påvirker virkningen av antikoagulantia, men det er rapporter om økt risiko for blødninger hos pasienter som får diklofenak og antikoagulantia samtidig. Derfor anbefales tett overvåking av disse pasientene (kontroll av koagulasjonsstatus).

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)

Samtidig inntak av systemiske NSAIDs, inkludert diklofenak, sammen med SSRI kan øke risikoen for gastrointestinal blødning (se avsnitt 4.4).

Antidiabetika

Kliniske studier har vist at diklofenak kan administreres samtidig med orale antidiabetika uten å påvirke deres kliniske effekt. Det har imidlertid vært enkelte rapporter om hypo- og hyperglykemiske reaksjoner etter administrering av diklofenak, som krevde justering av antidiabetikadoseringen. Derfor anbefales det å kontrollere blodsukkernivået ved samtidig behandling.

Det har også vært enkelte rapporter om metabolsk acidose når diklofenak ble administrert sammen med metformin, spesielt hos pasienter med eksisterende nyrefunksjonsforstyrrelse.

Probenecid/sulfinpyrazon

Legemidler som inneholder probenecid eller sulfinpyrazon kan forsinke utskillelsen av diklofenak.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntese kan påvirke graviditet og/eller embryo-føtal utvikling negativt. Data fra epidemiologiske studier indikerer en økt risiko for spontanabort samt hjertefeil og gastroschisis etter bruk av en prostaglandinsyntesehemmer tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for en kardiovaskulær misdannelse økte fra mindre enn 1% til omtrent 1,5%. Det antas at risikoen øker med dosen og varigheten av behandlingen.

Hos dyr har det blitt vist at administrering av en prostaglandinsyntesehemmer fører til økt pre- og post-implantasjonstap og til embryo-føtal dødelighet. Videre har det blitt rapportert om økte forekomster av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære misdannelser, hos dyr som fikk en prostaglandinsyntesehemmer under organogenesefasen (se også avsnitt 5.3).

Fra og med den 20. svangerskapsuke kan bruk av diklofenak forårsake oligohydramnion, som utløses av en føtal nyrefunksjonsforstyrrelse. Dette kan oppstå kort tid etter behandlingsstart og er vanligvis reversibelt etter seponering av behandlingen. I tillegg har det vært rapporter om innsnevring av ductus arteriosus under behandling i andre trimester, hvorav de fleste forsvant etter

seponering av behandlingen. I første og andre trimester av svangerskapet gis diklofenak kun hvis det er absolutt nødvendig. Hvis diklofenak brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller hvis det brukes i første eller andre trimester av svangerskapet, skal dosen holdes så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Etter flere dagers eksponering for diklofenak bør prenatal overvåking for oligohydramnion og innsnevring av ductus arteriosus vurderes fra og med den 20. svangerskapsuke. Diklofenak skal seponeres hvis oligohydramnion eller innsnevring av ductus arteriosus oppdages.

I tredje trimester av svangerskapet kan alle prostaglandinsyntesehemmere:

- fosteret for følgende risikoer:
 - kardiopulmonal toksisitet (for tidlig innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon);
 - nyrefunksjonsforstyrrelse (se ovenfor);
- moren og barnet, mot slutten av svangerskapet, for følgende risikoer:
 - mulig forlengelse av blødningstiden, en trombocyttaggregasjonshemmende effekt som kan oppstå selv ved svært lave doser;
 - hemming av livmorkontraksjoner, med påfølgende forsinket eller forlenget fødselsprosess.

Derfor er diklofenak kontraindisert i tredje trimester av svangerskapet (se avsnitt 4.3 og 5.3).

Amming

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

Fertilitet

Kvinnelig fertilitet:

Som andre NSAIDs kan bruk av diklofenak påvirke kvinnelig fertilitet og anbefales derfor ikke for kvinner som planlegger graviditet. Hos kvinner som har vanskeligheter med å bli gravide eller gjennomgår utredning for mulig infertilitet, bør seponering av Voltaren retard filmdrasjerte tabletter vurderes.

Mannlig fertilitet:

Det finnes ingen data hos mennesker om effekten av Voltaren på mannlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter med bivirkninger som synsforstyrrelser, svimmelhet, vertigo, døsigheit eller andre sentralnervøse forstyrrelser under behandling med Voltaren retard filmdrasjerte tabletter, skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

De hyppigst observerte bivirkningene påvirker mage-tarmkanalen. Peptiske sår, perforasjoner eller gastrointestinal blødning – noen ganger dødelig, spesielt hos eldre personer – forekommer. Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, magesmerter, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, forverring av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er rapportert etter bruk av NSAIDs. (se også avsnitt 4.4). Mindre vanlig er gastritt observert.

Ødem, høyt blodtrykk og hjertesvikt har blitt rapportert i forbindelse med NSAID-behandling. Kliniske studier og epidemiologiske data peker konsekvent på en økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel hjerteinfarkt eller slag) som er assosiert med bruken av diklofenak, spesielt ved høy dose (150 mg daglig) og ved langtidsbruk (se avsnitt 4.3 og 4.4 Kontraindikasjoner samt Spesielle advarsler og forsiktighetsregler ved bruk).

Bivirkningene fra kliniske studier og fra spontane rapporter eller litteraturmeldinger er oppført nedenfor etter MedDRA-systemorganklasser og rangert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene oppført etter synkende alvorlighetsgrad, den hyppigste først, hvor følgende frekvensangivelser legges til grunn ved vurdering av bivirkninger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Svært sjeldne ($< 1/10.000$)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad. For uønskede legemiddelreaksjoner i post-markedsføringsfasen kan frekvensen ikke anslås. Derfor er disse kategorisert som ikke kjent.

Følgende bivirkninger inkluderer bivirkninger som er rapportert med Voltaren retard filmdrasjerte tabletter og/eller andre formuleringer av diklofenak ved kortvarig eller langvarig bruk:

Blod- og lymfesystemet:

Svært sjeldne: Forstyrrelser i blodproduksjonen (hemolytisk og/eller aplastisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytose).

Første tegn kan være: Feber, sår hals, overfladiske sår i munnen, influensalignende symptomer, sterk tretthet, neseblødning og hudblødninger. Ved langtidsbehandling bør derfor blodbildet kontrolleres regelmessig.

Immunsystemet:

Vanlige:	Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett og kløe
Mindre vanlige:	Urtikaria
Svært sjelden:	Alvorlige generelle overfølsomhetsreaksjoner. De kan manifestere seg som: Angioødem (inkl. ansiktsødem), tungehevelse, indre larynxhevelse med innsnevring av luftveiene, pustevansker, hjertebank, blodtrykksfall til truende sjokk

Psykiatriske lidelser

Svært sjelden: Desorientering, depresjon, søvnløshet, angst, mareritt, irritabilitet, psykotiske lidelser

Sykdommer i nervesystemet:

Vanlig:	Hodepine, irritabilitet, tretthet, svimmelhet, ørhet, opphisselse
Sjeldne:	Uro, døsighet
Svært sjelden:	Følelsesforstyrrelser, parestesi, hukommelsesforstyrrelser, kramper, skjelving, smakssansforstyrrelser, cerebrovaskulære hendelser. Symptomer på aseptisk meningitt med nakkestivhet, hodepine, kvalme, oppkast, feber og bevissthetsforstyrrelser. Pasienter med autoimmune sykdommer (systemisk lupus erythematosus, blandet bindevevssykdom) synes å være predisponert.

Øyesykdommer:

Av og til: Synsforstyrrelser (tåkesyn eller dobbeltsyn)

Sykdommer i øret og labyrinten:

Vanlig: Svimmelhet

Sjeldent: Forbigående hørselsforstyrrelser, tinnitus

Hjertesykdommer:

Av og til: Hjerteinfarkt, hjertesvikt, palpitasjoner, brystmerter, ødemer, Kounis syndrom

Karsykdommer:

Svært sjeldent: Hypertensjon, vaskulitt

Sykdommer i luftveiene, brysthulen og mediastinum:

Sjeldent: Astma (inkludert dyspné)

Svært sjeldent: Pneumonitt

Sykdommer i mage-tarmkanalen:

Svært vanlig:	Kvalme, oppkast, diaré, mindre blodtap
Vanlig:	Dyspepsi, magesmerter, magekramper, oppblåsthet, appetittløshet
Sjeldent:	Gastritt, gastrointestinal blødning, hematemese, melena, blodig diaré, gastrointestinalt sår (muligens med blødning og perforasjon)
Svært sjelden:	Pankreatitt, kolitt (inkludert blødende tykktarmsbetennelser og forverring av ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom), forstoppelse, stomatitt, glossitt,

	lesjoner i spiserøret, diafragma-lignende intestinale strikturer (ved orale DF)
Ukjent	Iskemisk kolitt

Lever- og galleveissykdommer:

Vanlig:	Leverfunksjonsforstyrrelser (økning av serumtransaminaser)
Av og til:	Hepatitt, gulsott, leverskader av varierende alvorlighetsgrad
Svært sjelden:	Fulminant hepatitt (også uten prodromalsymptomer), hepatisk nekrose, leversvikt

Sykdommer i hud og underhud:

Vanlig: Hudutslett

Sjeldent: Urtikaria

Svært sjelden: Bulløs dermatitt, eksem, erytem, alvorlige former for hudreaksjoner (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, Lyell-Syndrom, eksfoliativ dermatitt), alopesi, fotosensibilisering, (allergisk) purpura, pruritus

Ikke kjent: Fiksert legemiddelutslett, generalisert bulløst fiksert legemiddelutslett

Sykdommer i nyrer og urinveier:

Av og til:	Dannelsen av ødemer (spesielt hos pasienter med arteriell hypertensjon eller nyreinsuffisiens)
Svært sjelden:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri, tubulointerstitiell nefritt, nefrotisk syndrom, papillær nekrose

Infeksjoner og parasittsykdommer:

Svært sjelden: er det i tidsmessig sammenheng med systemisk bruk av NSAID beskrevet en forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt). Dette kan muligens være relatert til virkningsmekanismen til NSAID.

Generelle sykdommer og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Sjeldent: Ødemer

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En metaanalyse og farmakoepidemiologiske data tyder på en noe økt risiko for arteriotrombotiske hendelser (som f.eks. hjerteinfarkt) i forbindelse med bruk av diklofenak, spesielt ved høy dosering (150 mg/dag) og under langtidsbruk (se avsnitt 4.4).

Rapportering av mistenkte bivirkninger

Rapportering av mistenkte bivirkninger etter godkjenning er av stor betydning. Det muliggjør kontinuerlig overvåking av nytte-risiko-forholdet til legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å rapportere enhver mistenkt bivirkning gjennom det nasjonale rapporteringssystemet:

Føderalt kontor for sikkerhet i helsevesenet

Traisengasse 5

1200 WIEN

ØSTERRIKE

Faks: + 43 (0) 50 555 36207

Nettsted: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Overdosering

Symptomer:

Et typisk klinisk bilde av en overdosering av diklofenak er ikke kjent. En overdosering kan føre til symptomer som oppkast, gastrointestinal blødning, diaré, svimmelhet, tinnitus eller krampeanfall. Ved alvorlig forgiftning er også akutt nyresvikt og leverskader, samt hypotensjon, respirasjonsdepresjon og cyanose mulig.

Behandling:

Behandlingen av akutte forgiftninger med NSAIDs, inkludert diklofenak, er i hovedsak støttende og symptomatisk. Et spesifikt antidot eksisterer ikke. Støttende tiltak og symptomatisk behandling bør brukes ved komplikasjoner som hypotensjon, nyresvikt, krampeanfall, gastrointestinale plager og respirasjonsdepresjon.

Spesifikke tiltak som forsert diurese, dialyse eller hemoperfusjon er sannsynligvis ikke effektive for eliminering av NSAIDs, inkludert diklofenak, på grunn av den høye proteinbindingen og den omfattende metabolismen av NSAIDs.

Administrering av aktivt kull kan vurderes etter inntak av en potensielt toksisk overdose, samt mageskylling (f.eks. fremkalling av oppkast, mageskylling) etter en potensielt livstruende overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Ikke-steroide antiinflammatoriske og antireumatiske midler, eddiksyrederivater og beslektede stoffer; ATC-kode: M01AB05

Diklofenak er et ikke-steroid virkemiddel med antireumatisk, antiinflammatorisk, smertestillende samt febernedsettende egenskaper, hovedsakelig gjennom hemming av prostaglandinsyntesen. I høye doser (200 mg) hemmes midlertidig den eksperimentelt induerte blodplateaggregasjonen.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Basert på mengden uforandret diklofenak og dets hydroksylerte metabolitter funnet i urinen, frigjøres og absorberes samme mengde diklofenak fra Voltaren retard filmdrasjerte tablett som fra enterodrasjerte tablett av Voltaren. Den systemiske tilgjengeligheten av diklofenak fra Voltaren retard filmdrasjerte tablett er imidlertid i gjennomsnitt omtrent 82% av den som oppnås med samme dose Voltaren i form av enterodrasjerte tablett (muligens på grunn av metabolismen avhengig av frigjøringshastigheten under første passasje gjennom leveren). På grunn av den langsommere frigjøringen av virkestoffet fra Voltaren retard filmdrasjerte tablett oppnås lavere plasmatopekonsentrasjoner enn etter administrering av enterodrasjerte tablett. Gjennomsnittlige plasmatopekonsentrasjoner på 0,5 µg/ml (1,6 µmol/l) oppnås i gjennomsnitt fire timer etter administrering av en filmdrasjert tablett med modifisert virkestofffrigjøring til 100 mg. Inntak med et måltid har ingen vesentlig innvirkning på absorpsjonen og den systemiske tilgjengeligheten av Voltaren retard filmdrasjerte tablett.

På den annen side måles gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 13 ng/ml (40 nmol/l) 24 timer etter inntak av Voltaren retard 100 mg filmdrasjerte tabletter. Det er en lineær sammenheng mellom den absorberte og den administrerte mengden.

Virkestoffet metaboliseres omtrent til halvparten under den første leverpassasjen (= "First-pass-effekt"), noe som resulterer i forskjellig tilgjengelighet ved oral og rektal administrasjon sammenlignet med parenteral administrasjon. Ved gjentatt administrasjon endres ikke kinetikken. Ved overholdelse av de anbefalte doseringsintervallene oppstår ingen kumulasjon.

Fordeling

Proteinbinding: 99,7 %, hovedsakelig til albumin. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet kan beregnes og er dermed 0,12 - 0,17 l/kg.

Diklofenak trenger inn i synovialvæsken. Der måles maksimal konsentrasjon 2-4 timer etter at maksimal plasmakonsentrasjon er nådd. Den tilsynelatende halveringstiden fra synovialvæsken er 3-6 timer. Allerede 2 timer etter at maksimal plasmakonsentrasjon er nådd, er konsentrasjonen av virkestoffet i synovialvæsken høyere enn i plasma og forblir høyere i opptil 11 timer.

Diklofenak ble funnet i lave konsentrasjoner i morsmelken til en ammende mor. Mengden som et ammet spedbarn inntar tilsvarer anslagsvis en dose på 0,03 mg/kg/dag.

Biotransformasjon

Biotransformasjonen av diklofenak skjer delvis ved glukuronidering av det intakte molekylet, men hovedsakelig ved enkel og multipl hydroksylering og metoksylering. Dette resulterer i flere fenoliske metabolitter, som deretter i stor grad konjugeres med glukuronsyre. To av disse fenoliske metabolittene er, om enn betydelig mindre enn diklofenak, farmakologisk aktive.

Eliminasjon

Eliminasjonen av diklofenak fra plasma skjer med en systemisk clearance på 263 ± 56 ml/min (Gjennomsnitt \pm SD). Den terminale halveringstiden er 1-2 timer. Også fire av metabolittene, inkludert de to aktive metabolittene, har en kort halveringstid på 1-3 timer. En betydelig lengre halveringstid har den praktisk talt inaktive metabolitten 3'-Hydroxy-4'-Methoxy-diklofenak.

Omtrent 60 % av den administrerte dosen utskilles i urinen, som glukuronid av det intakte molekylet og i form av metabolitter, som også i stor grad er konjugert med glukuronsyre. Mindre enn 1 % utskilles i uendret form. Resten av dosen utskilles i form av metabolitter via gallen i avføringen.

Absorpsjon, biotransformasjon og eliminasjon er uavhengig av alder.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Basert på konvensjonelle studier med diklofenak for sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved enkel og gjentatt administrasjon, genotoksisitet og karsinogent potensial viser de prekliniske dataene ingen spesielle farer for mennesker.

Reproduksjons- og utviklingsstudier på dyr viste at administrasjon av diklofenak ikke har teratogen effekt under organogenesen til tross for induksjon av maternell og føtal toksisitet hos mus ved orale doser på opptil 20 mg/kg/dag (tilsvarende 0,41 ganger den maksimalt anbefalte

humandosen [MRHD] av Voltaren (= 200 mg/dag) basert på sammenligning av kroppsoverflate (BSA/Body surface area)), og hos rotter og kaniner ved orale doser på opptil

10 mg/kg/dag (0,41- og 0,81 ganger MRHD basert på sammenligning av BSA). Når det gjelder kronisk toksisitet, er det undersøkelser på forskjellige dyrearter.

Diclofenac, som ble administrert til hann- og hunnrotter i en dose på 4 mg/kg/dag (omtrent 0,16 ganger MRHD sammenlignet med BSA), hadde ingen innvirkning på fertilitet eller den pre-, peri- og postnatale utviklingen av avkommet. Administrering av NSAIDs (inkludert diclofenac) hemmet egglosning hos kaniner, implantasjon og placentiformasjon hos rotter, og førte til tidlig lukking av ductus arteriosus Botalli hos gravide rotter. I en studie der gravide rotter fra dag 15 i svangerskapet til dag 21 i laktasjonen ble gitt 2 eller 4 mg/kg diclofenac (0,08- eller 0,16 ganger MRHD basert på BSA) oralt, ble det observert signifikant maternell dødelighet (forårsaket av gastrointestinal ulcerasjon, peritonitt og endringer i blodbildet). For morrotter var toksiske doser av diclofenac assosiert med dystoki, forlenget svangerskap, redusert føtal overlevelse og forsinket intrauterin vekst. De mindre effektene av diclofenac på reproduksjonsparametere og fødsel samt innsnevring av ductus arteriosus Botalli in utero er farmakologiske konsekvenser av denne klassen av prostaglandinsyntesehemmere. I ulike undersøkelser ble det verken funnet mutagene effekter in vitro eller in vivo, og langtidsstudier på rotter og mus viste ingen karsinogent potensial.

I konsentrasjoner som tilsvarer de som oppnås hos mennesker i plasma eller synovialvæske, forårsaker ikke diklofenaknatrium in vitro (kaninceller) undertrykkelse av biosyntesen av proteoglykaner i brusk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Liste over andre bestanddeler

Tablettkjerne: Sukrose, kolloidal silisiumdioksid, cetylalkohol, magnesiumstearat, polyvinylpyrrolidon

Filmdrasjering: Sukrose, hydroksypropylmetylcellulose, polysorbat 80, rødt jernoksid (E 172), rensset talkum, titandioksid (E 171), polyetylen glykol 8000;

6.2. Uforlikeligheter

Ingen kjent

6.3. Holdbarhet

3 år

6.4. Spesielle forholdsregler for oppbevaring

For dette legemidlet er det ingen spesielle oppbevaringsbetingelser nødvendig.

6.5. Type og innhold av beholder

Blisterpakninger av aluminium/PVC/PE/PVDC, pappkartong

Pakninger med 10, 30 og 50 stykker

Det er mulig at ikke alle pakningsstørrelser blir markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for avhending og andre håndteringsanvisninger

6.6. Særlige forholdsregler for avhending og andre anvisninger for håndtering

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal avhendes i henhold til nasjonale krav.

INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Pharma GmbH, Wien

MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

Z.Nr.: 1-16856

9. DATO FOR UTSTEDELSE/FORNYELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dato for utstedelse av markedsføringstillatelsen: 23. desember 1980

Dato for siste fornyelse av markedsføringstillatelsen: 04.06.2014

10. STATUS FOR INFORMASJONEN

07/2025

RESEPTPLIKT/APOTEKPLIKT

Resept- og apotekpliktig.