

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dicuno 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Dicuno 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg: Yksi tabletti sisältää 25 mg diklofenaakkikaliumia.

50 mg: Yksi tabletti sisältää 50 mg diklofenaakkikaliumia.

50 mg:

Apuaineet: väriaine Ponceau 4R aluminium lake (E 124).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

25 mg: Tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä ja kuperia ja niissä on jakouurre toisella puolella.

Halkaisija 8 mm.

50 mg: Tabletit ovat punaruskeita, pyöreitä ja kuperia ja niissä on jakouurre toisella puolella.

Halkaisija 10 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai kohtalaisen akuutin kivun oireenmukainen hoito. Migreenipäänsäryn oireenmukainen hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

#### Aikuiset

25-50 mg 3 kertaa päivässä. Korkein suositeltu vuorokausiannos on 150 mg. Migreenissä 50 mg:n alkuannos otetaan kohtauksen ensioireiden ilmaantuessa. Ellei kipu lieviy kahden tunnin kuluessa alkuannoksen ottamisesta, voidaan ottaa toinen 50 mg:n annos. Tarvittaessa voidaan ottaa 50 mg:n lisäannoksia 4-6 tunnin välein. Kokonaisannos ei saa ylittää 150 mg:aa vuorokaudessa.

#### Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta

Diklofenaakki on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vakava maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien tilaa on seurattava tarkoin. (ks. kohta 4.4). Pienintä tehokasta annosta käytetään.

#### Vanhukset

Pienintä tehokasta annosta käytetään (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Diklofenaakkia ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

#### Hoidon seuranta

Veriarvoja sekä munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava käytettäessä diklofenaakkia pitkäaikaisesti.

Annostustapa: Suun kautta.

Hoito aloitetaan matalimmalla vaikuttavalla annoksella ja sitä voidaan säätää hoitovasteen ja haittavaikutusten mukaan. Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Pitkäaikaisessa käytössä pyritään matalaan ylläpitoannokseen.

Maksimaalisen vaikutuksen saavuttamiseksi tabletteja ei ole suositeltavaa ottaa aterian yhteydessä tai heti aterian jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.
- Akuutti maha / pohjukaissuolihaava, tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Sairaudet, jotka lisäävät verenvuototaipumusta.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Hepaattinen porfyria.
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulaarinen filtraatio <30 ml/min).
- Raskauden viimeinen kolmannes.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, tämä lääke on kontraindisoitu potilaille, etenkin astmaatikoille, joille asetyylisalisyylihappo tai jokin muu tulehduskipulääke (NSAID) on aiheuttanut astma-, urtikaria- tai akuutin riniittikohtauksen.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Varoitukset

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi.

#### *Vaikutukset ruuansulatuskanavaan*

Tulehduskipulääkevalmisteet vaurioittavat ruuansulatuskanavan limakalvoa.

Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot: Kaikkien tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki mukaan lukien, käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin sairastetuista vaikeista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista. Vaikutukset ovat yleensä vakavampia vanhuksilla. Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Dicunon käyttö. Varovaisuutta tulee noudattaa erityisesti potilailla, jotka käyttävät muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavaumien tai verenvuodon riskiä kuten kortikosteroidit, antikoagulantit kuten varfariini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät tai verihäutaleiden estäjät kuten asetyylisalisyylihappo (katso kohta 4.5)

Tulehduskipulääkkeisiin, myös diklofenaakkiin, saattaa liittyä suurentunut maha-suolikanavan anastomoosinvuodon riski. Huolellista seurantaa ja varovaisuutta suositellaan, kun diklofenaakkiä käytetään maha-suolikanavan kirurgian jälkeen.

#### *Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon*

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti

ja/tai lievää sydämen vajaatoimintaa (NYHA I).

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on merkittäviä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi). Koska diklofenaakkiin liittyvät kardiovaskulaariskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai hoidon pituutta lisätään, on aina käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta ja lyhimmän mahdollisen ajan. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain.

#### *Ihohaittavaikutukset*

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Diklofenaakin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

#### *Muut*

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, myös diklofenaakin käytön yhteydessä voi ilman aikaisempaa lääkealtistusta harvoin esiintyä allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot. Yliherkkyysoireet voivat myös edetä Kounisin oireyhtymäksi. Tämä on vakava allerginen reaktio, joka voi johtaa sydäninfarktiin. Tällaisen reaktion oireena voi olla rintakipu diklofenaakin aiheuttaman allergisen reaktion yhteydessä.

Harvoissa tapauksissa voi vesirokon yhteydessä ilmaantua vakavia iho- ja pehmytosainfektioita. Tähän mennessä ei ole suljettu pois tulehduskipulääkkeiden (NSAID) myötävaikuttavaa roolia näiden infektioiden pahenemisessa. Tästä syystä on suositeltavaa välttää diklofenaakin käyttöä vesirokon yhteydessä.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin diklofenaakki saattaa farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi peittää tulehduksen oireita.

#### **Varotoimet**

Diklofenaakkia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Myös heikentynyt munuaisten, sydämen tai maksan toiminta on yleisempää vanhuksilla.

#### *Vaikutuksen ruuansulatuskanavaan*

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla.

On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodoista).

Kuten muidenkin kipulääkkeiden yhteydessä, seuraava on otettava huomioon: jos potilaalla on akuuttia vatsakipua ja hänelle annetaan toistuvasti kipulääkettä, tämä saattaa muuttaa komplikaatioihin, kuten perforaatioon, liittyviä oireita tai peittää ne.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

#### *Vaikutukset hengitysteihin*

Potilailla, joilla on astma, kausittaista allergista nuhaa, nenän limakalvojen turvotusta (esim. nenän polyyppejä), krooninen keuhkohtaumatauti tai kroonisia hengitysteiden infektioita (erityisesti allergisen nuhan kaltaisiin oireisiin yhdistyneinä), tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat reaktiot, kuten astman paheneminen, urtikaria tai Quincken edeema ovat tavallisempia kuin muilla potilailla. Tämä koskee myös potilaita, jotka ovat allergisia muille aineille, esim. potilaat, joilla on ihoreaktioita, kutinaa tai urtikariaa.

#### *Vaikutukset munuaisiin*

Koska nesteretentiota ja edeemaa on ilmoitettu tulehduskipulääkehoidon, diklofenaakki mukaan lukien, yhteydessä, erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä lääkettä potilailla, joiden sydämen tai munuaisten toiminta on heikentynyt, joilla on ollut kohonnut verenpaine sekä hoidettaessa vanhuksia, samanaikaista diureettihoitoa tai nefrotoksisia lääkkeitä, kuten siklosporiinia. Nesteretentaation ja munuaistoimintojen heikkenemisen riski tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on jostakin syystä johtuva ekstrasellulaarisen nesteen vajausta, esim. suurehkoihin kirurgisiin toimenpiteisiin valmistautuvat tai niistä toipumassa olevat potilaat (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

#### *Vaikutukset maksaan*

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden hoidon yhteydessä, vakavia maksavaurioita on ilmennyt diklofenaakkihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Lääkärin valvontaa vaaditaan, kun diklofenaakkia määrätään potilaille, joilla on huonontunut maksan toiminta, koska heidän tilansa voi huonontua. Jos potilalla on maksan porfyria tulee diklofenaakkia määrätä varoen, koska se saattaa laukaista kohtauksen.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki mukaan lukien, käytön yhteydessä, yhden tai useamman maksa-arvon nousu hoidon aikana on mahdollista. Pitkäaikaishoidossa säännöllinen maksan toiminnan seuranta on suositeltava varotoimenpide. Jos epänormaalit maksa-arvot pysyvät ennallaan tai huononevat tai jos ilmenee maksasairauden kaltaisia oireita tai muita oireita, kuten eosinofiliaa, ihottumaa jne., hoito tulee keskeyttää.

Hepatiitti voi puhjeta ilman ensioireita.

Tulehduskipulääkkeiden käyttöä tulisi, jos mahdollista, välttää potilailla, joilla on krooninen maksasairaus mahdollisesti kohonneen ruuansulatuskanavan riskin takia.

#### *Hematologiset vaikutukset*

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, diklofenaakki voi ohimenevästi estää verihutaleiden aggregaatiota. Veren hyytymishäiriöistä kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Pitkäaikaikäytössä veren kuvaa tulee seurata säännöllisesti.

#### *Muut*

SLE:tä sairastavia potilaita tulee tarkkailla diklofenaakkihoidon aikana.

Suun kautta otettavia antikoagulantteja tai diabeteslääkkeitä saavien potilaiden tilaa on seurattava yliannostuksen varalta käytettäessä samanaikaisen diklofenaakkihoidon aikana. Laboratoriokokeita on tehtävä sen tarkistamiseksi, että antikoagulanttien halutut vaikutukset säilyvät. Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu hypoglykeemisiä ja hyperglykeemisiä vaikutuksia, jotka edellyttävät diabeteslääkityksen annoksen muuttamista.

Tulehduskipulääkkeet saattavat estää diureettien diureettista vaikutusta ja edistää niiden kaliumia säästävää vaikutusta, joka edellyttää kalsiumarvojen seuraamista.

50 mg:

Tämä tuote sisältää väriainetta Ponceau 4R (E 124), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset**

###### Antikoagulantit ja tromosyyttitoimintaa estävät aineet

Näiden lääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, koska samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuodon riskiä. Vaikka diklofenaakki ei kliinisten tutkimusten perusteella näytä vaikuttavan antikoagulanttien toimintaan, on kuitenkin tehty ilmoituksia suurentuneesta verenvuodon riskistä potilailla, jotka käyttävät diklofenaakkiä ja antikoagulantteja samanaikaisesti. Sen vuoksi näiden potilaiden tiivis seuranta on suositeltavaa. Tulehduskipulääkevalmisteiden ja antikoagulanttien samanaikaisen annon yhteydessä on vakavan vuotavan mahahaavan vaara. Tätä lääkeyhdistelmää on vältettävä.

###### Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t)

Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

###### Hepariini (parenteraalinen antotapa)

Verenvuodon vaara on suurentunut (verihituleksien toiminnan estyminen ja tulehduskipulääkkeiden ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittojen lisääntyminen).

###### Pentoksifylliini

Verenvuodon vaara on suurentunut: potilaan tilan kliinisen seurannan ja vuotoaikojen seuraamisen tehostamista suositellaan.

###### Tsidovudiini

HIV-positiivisten hemofiliapotilaiden verenvuodon vaara on suurentunut.

###### Verenpainetta alentavat lääkeaineet

Tulehduskipulääkkeet heikentävät beetasalpaajien ja ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Sen vuoksi verenpainetta alentavien valmisteiden annosta saattaa olla syytä muuttaa. Tulehduskipulääkkeiden ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö suurentaa äkillisen munuaisten vajaatoiminnan vaaraa.

###### Angiotensiini-II-estäjät

Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden vaikutusta. Tavallisesti palautuvan, äkillisen munuaisten vajaatoiminnan vaara saattaa olla suurentunut osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. nestehukasta kärsivillä tai iäkkäillä potilailla), kun angiotensiini II - antagonistihoidon yhdistetään tulehduskipulääkkeitä. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

###### Muut tulehduskipulääkkeet

Muiden tulehduskipulääkkeiden samanaikaista systeemistä antoa on yleensä vältettävä haittavaikutusten vaaran lisääntymisen vuoksi.

###### Kinolonit

Kinolonien ja tulehduskipulääkkeiden yhteisvaikutusten seurauksena voi esiintyä kouristuksia. Niitä voi ilmetä potilailla riippumatta siitä, onko heillä aiemmin ollut epilepsia tai kouristuksia. Tämän vuoksi kinolonien antamista potilaalle on harkittava tarkoin, jos potilas jo käyttää tulehduskipulääkkeitä.

### Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei diklofenaakki vaikuta diabeteslääkkeiden vaikutukseen, vaikka annoksen muuttamista edellyttävää hypoglykemiaa ja hyperglykemiaa onkin ilmoitettu yksittäisinä raporteina.

### Kortikosteroidit

Diklofenaakin ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi lisätä ruuansulatuselimistön verenvuodon vaaraa.

### Fenytoiini

Käytettäessä fenytoiinia ja diklofenaakkia samanaikaisesti tulee fenytoiinin pitoisuutta plasmassa seurata, koska fenytoiinin pitoisuus nousee.

## **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

Diklofenaakin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan:

### Metotreksaatti

Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä, mikä johtaa pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Suurilla annoksilla annettua metotreksaattihoitoa on vältettävä samanaikaisen diklofenaakkihoidon yhteydessä. Samanaikaisen pienillä annoksilla annettavan hoidon yhteydessä on oltava varovainen ja potilaan tilaa on seurattava metotreksaattiin liittyvien haittojen varalta.

### Litium

Diklofenaakki vähentää litiumin munuaispuhdistumaa noin 20 % ja suurentaa siten seerumin litiumpitoisuutta. Litiumannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Tätä yhdistelmää on vältettävä, ellei seerumin litiumpitoisuutta seurata tiiviisti hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

### Siklosporiini ja takrolimuusi

Diklofenaakin ja siklosporiinin (nivelreuman hoitoon) samanaikaisen käytön yhteydessä on havaittu suhteellisen usein nefrotoksisuutta (seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen), johon on liittynyt verenpaineen nousua. Tällainen riski on todennäköinen myös samanaikaisesti annettavan takrolimuusihoitoon yhteydessä. Diklofenaakkiannos on pienennettävä puoleen, jos potilaalle annetaan yhdistelmähoitoa.

### Digoksiini

Terveillä koehenkilöillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että diklofenaakkihoidon aloittaminen digoksiinihoitoa saaville potilaille suurensi plasman digoksiinipitoisuutta. Plasman digoksiinipitoisuutta on seurattava diklofenaakkihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä, koska annosta saattaa olla syytä muuttaa.

Muiden lääkkeiden vaikutus diklofenaakin farmakokinetiikkaan:

### CYP2C9-entsyymiä estävät tai indusoivat lääkeaineet

CYP2C9-entsyymi katalysoi diklofenaakin metaboliaa. Samanaikainen hoito tätä entsyymiä estävillä lääkkeillä (kuten flukonatsolilla) johtaa todennäköisesti suurempiin diklofenaakkipitoisuuksiin plasmassa. CYP2C9-entsyymien aktiivisuutta indusoivat lääkkeet, kuten rifampisiini, karbamatsapiini ja barbituraatit, voivat pienentää plasman diklofenaakkipitoisuutta terapeuttisia pitoisuuksia pienemmäksi. CYP2C9-entsyymien kautta metaboloituvat diatsepaami suurentaa plasman diklofenaakkipitoisuutta 50-100 %.

### Kolestipoli ja kolestyramiini

Kolestipolin tai kolestyramiinin samanaikainen anto diklofenaakin kanssa vähentää diklofenaakin imeytymistä noin 30 % (kolestipoli) ja 60 % (kolestyramiini). Näiden lääkkeiden annon välillä on oltava useita tunteja.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Fertiliteetti

Dicunon käyttö (kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttö) saattaa vaikeuttaa raskaaksi tulemistä ja sen käyttöä ei suositella naisille, jotka suunnittelevat raskautta. Naisten kohdalla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai joiden mahdollista hedelmättömyyttä tutkitaan, tulisi harkita pidättäytymistä diklofenaakin käytöstä.

##### Raskaus

Prostaglandiinin tuotannon estyminen voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että keskenmenon ja sydämen epämuodostumien ja vatsahalkion (gastroschisis) vaara on suurentunut, jos prostaglandiinituotantoa estäviä lääkkeitä käytetään raskauden alkuvaiheessa. Sydämen ja verisuoniston epämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 prosentista noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston mukaan. Prostaglandiinin tuotantoa estävien lääkkeiden antamisen on osoitettu johtavan eläimillä alkiokuolemien lisääntymiseen ennen implantaatiota ja implantaation jälkeen sekä alkion ja sikiön kuolleisuuden lisääntymiseen. Myös erilaisten epämuodostumien, kuten sydämen ja verisuonten epämuodostumien, ilmaantuvuuden on ilmoitettu lisääntyneen, kun eläimille annettiin prostaglandiinituotantoa estäviä lääkkeitä organogeneesin aikana.

20. raskausviikosta alkaen diklofenaakin käyttö voi aiheuttaa oligohydramnionia sikiön munuaisten toimintahäiriön seurauksena. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja tilanne yleensä korjaantuu, kun hoito lopetetaan. Kun diklofenaakkia on käytetty toisella raskauskolmanneksella, on lisäksi raportoitu valtimotiehyen (ductus arteriosus) ahtaumaa, joka pääosin korjautui hoidon lopettamisen jälkeen. Näin ollen diklofenaakkia ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää diklofenaakkia yrittäessään tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen ahtauman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun diklofenaakille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikolla 20 tai sen jälkeen. Diklofenaakin käyttö on lopetettava, jos oligohydramnion tai valtimotiehyen ahtauma todetaan.

Kaikki prostaglandiinituotantoa estävät lääkkeet saattavat altistaa sikiön kolmannella raskauskolmanneksella:

- sydämeen ja keuhkoihin kohdistuville haitoille (valtimotiehyen ennenaikaiselle ahtaumalle/sulkeutumislle ja keuhkoverenpaineelle)
- munuaisten toimintahäiriöille (ks. edellä olevat tiedot)

Raskauden loppupuolella äidin ja vastasyntyneen:

- verenvuotoajan mahdolliselle pitenemiselle, verenhyytymistä estäville vaikutuksille, joita voi ilmetä jo hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estymiseen, mikä johtaa avautumisvaiheen viivästymiseen tai pitenemiseen.

Tämän vuoksi diklofenaakki on vasta-aiheista kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3 ja 5.3).

##### Imetys

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet (NSAID), diklofenaakki kulkeutuu äidinmaitoon pieninä määrinä. Tämän vuoksi diklofenaakkia ei tule käyttää imetyksen aikana lapselle aiheutuvien haittavaikutusten välttämiseksi.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Joidenkin diklofenaakkihoitoa saavien potilaiden reaktiokyky saattaa heikentyä. Tämä on pidettävä mielessä keskittymistä vaativien toimintojen, kuten auton ajamisen, yhteydessä. Jos huimausta, uneliaisuutta, väsymystä tai näköhäiriöitä ilmaantuu käytettäessä tulehduskipulääkkeitä, on ajamista ja koneiden käyttöä vältettävä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Hoidon alussa voi ilmetä ruoansulatuselimistön haittoja noin 10 %:lla potilaista. Nämä haittavaikutukset häviävät tavallisesti muutaman päivän kuluttua, vaikka hoitoa jatkettaisiin. Peptisiä haavoja, perforaatioita tai ruoansulatuselimistön verenvuotoa, joka saattaa toisinaan johtaa etenkin iäkkäiden potilaiden kuolemaan, saattaa esiintyä (ks. kohta 4.4). Tällaisia haittoja saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana, myös ilman varoittavia oireita ja riippumatta siitä, onko tällaista ilmennyt aiemmin.

Diklofenaakki estää ohimenevästi verihiiutaleaggregaatiota, mikä saattaa johtaa verenvuodon vaaran lisääntymiseen potilailla, joilla on erilaisia verenvuotosairauksia.

Lääkkeen annostelun jälkeen on havaittu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästyttä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennusta, haavaista suutulehdusta, koliittia ja Crohnin taudin pahenamista (Kts. kohta 4.4) Gastriittia on havaittu harvemmin. Kliinisen tutkimustiedon ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäaikaiseen käyttöön voi liittyä kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (katso kohdat 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Haittavaikutusten esiintyvyys on kuvattu seuraavina esiintymistiheyksinä:

- hyvin yleinen (> 1/10),
- yleinen (≥ 1/100, < 1/10),
- melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100),
- harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000),
- hyvin harvinainen (< 1/10 000),
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joko lyhytaikaisessa tai pitkäaikaisessa käytössä:

|                    |                   |   |
|--------------------|-------------------|---|
| Veri ja imukudos   | Hyvin harvinainen | Trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi, anemia (mukaan lukien hemolyytinen anemia, aplastinen anemia) |
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen       | Yliherkkyys, anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien hypotensio ja sokki).                |
|                    | Hyvin harvinainen | Angioneuroottinen turvotus (myös kasvojen turvotus).  |
| Psyykkiset häiriöt | Hyvin harvinainen | Desorientaatio, masennus, unettomuus, painajaiset, ärtyneisyys, psykoottinen häiriö.                        |
| Hermosto           | Yleinen           | Päänsärky, huimaus  |
|                    | Harvinainen       | Uneliaisuus   |
|                    | Hyvin harvinainen | Parestesiat, muistihäiriöt, kouristukset, ahdistuneisuus, vapina, aseptinen meningiitti,                    |



|  |                   |   |
|--|-------------------|---|
|  |                   | makuaistin häiriöt, aivoverenkiertohäiriön.   |
| Silmät                                   | Hyvin harvinainen | Näköhäiriöt, näön sumentuminen, kaksoiskuvat  |
| Kuulo ja tasapainoelin                   | Yleinen           | Huimaus   |
|  | Hyvin harvinainen | Tinnitus, kuulon heikkenemine   |
| Sydän                                    | Hyvin harvinainen | Sydämentykytys, rintakipu sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti  |
|  | Tuntematon        | Kounisin oireyhtymä   |
| Verisuonisto                             | Hyvin harvinainen | Hypertensio, vaskuliitti  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Harvinainen       | Astma (mukaan lukien hengenahdistus)  |
|  | Hyvin harvinainen | Pneumotiitti  |
| Ruuansulatuselimistö                     | Yleinen           | Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, ylävatsakipu, ilmavaivat, ruokahaluttomuus  |
|  | Harvinainen       | Gastriitti, ruoansulatuselimistön verenvuoto, verioksenukset, veriripuli, peptinen haava tai suoliston haava, johon saattaa liittyä verenvuotoa tai perforaatio, veriripuli   |
|  | Hyvin harvinainen | Suolen striktuura, paksusuolen sairaus (määrittelemätön verenvuotokoliitti ja haavaisen paksusuolentulehduksen tai Crohnin taudin paheneminen), suutulehdus (mukaan lukien haavainen suutulehdus), kielitulehdus, ruokatorven vauriot, ummetus, haimatulehdus |
|  | Tuntematon        | Iskeeminen koliitti   |
| Maksa ja sappi                           | Yleinen           | Transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) suureneminen  |
|  | Harvinainen       | Maksan toimintahäiriöt, hepatiitti, keltaisuus  |
|  | Hyvin harvinainen | Vaikeaoireinen hepatiitti, maksanekroosi, maksan vajaatoiminta  |
| Iho ja ihonalainen kudos                 | Yleinen           | Ihottuma  |
|  | Harvinainen       | Nokkosihottuma  |
|  | Hyvin harvinainen | Rakkulaiset ihoreaktiot, ihottuma, punoitus, punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), kesivä ihottuma, hiustenlähtö, valoherkkyysoireyhtymät, purppura, allerginen purppura, kutina           |
| Munuaiset ja virtsatiet                  | Hyvin harvinainen | Äkillinen munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus,  |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
|   |             | proteinuria, interstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä, papillanekroosi |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Harvinainen | Turvotus   |

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yli 300 mg:n annokset saattavat olla toksisia. Kun 1 3-vuotiaalle lapsille annettiin 50 mg, heillä ei ilmennyt toksisuutta tai toksisuus oli vain vähäistä. 150 mg:n annoksesta ja sen jälkeen annetusta lääkehiilestä aiheutui 2-vuotiaalle lievää toksisuutta. 325 mg:n annoksen antaminen aiheutti aikuiselle keskivaikeaa toksisuutta. 2,8 g:n annoksen antaminen viikon aikana johti aikuisella suolen perforaatioon. 2 g:n annos aikuiselle aiheutti munuaishaittoja.

#### Oireet

Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ruuansulatuskanavan verenvuoto, ripuli Heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, tinnitus, ahdistuneisuus, aistiharhat, kouristukset (lapsilla myös myokloniset kohtaukset), tajuttomuus. Munuaishaitat, maksahaitat, turvotustaipumus, mahdollisesti myös metabolinen asidoosi. Myös hypotensiota, hengityslamaa sekä syanoosia saattaa esiintyä.

#### Hoito

Tarvittaessa: mahan tyhjennys, lääkehiili. Antasideja tarpeen mukaan, minkä lisäksi voi antaa sukralfaattia. Varmista tehokas diureesi. Oireenmukainen hoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet. ATC-koodi: M01AB05.

Dicuno sisältää diklofenaakin kaliumsuolaa. Se on ei-steroidirakenteinen lääkeaine, jolla on tulehdusta, kipua ja kuumetta vähentäviä ominaisuuksia. Prostaglandiini- tuotannon estämisen on kokeellisesti osoitettu olevan vaikutusmekanismin tärkeä osa. Prostaglandiineilla on merkittävä osuus tulehdusissa, kivussa ja kuumeessa. Tämä tarkoittaa, että diklofenaakki estää myös verihituleaggregaatiota. Diklofenaakilla on reumasairauksissa tulehdusta vähentäviä ja kipua lievittäviä ominaisuuksia, jotka ilmenevät kliinisesti oireiden, kuten lepo- ja liikekipun, aamulla esiintyvän jäykkyyden ja nivelten turvotuksen, lievittymisenä. Nämä ominaisuudet ilmenevät myös toimintakyvyn paranemisena.

Kliinisissä tutkimuksissa diklofenaakin on osoitettu lievittävän kipua ja vähentävän kuukautisvuodon määrää hoidettaessa idiopaattisia kuukautiskipuja.

Diklofenaakki estää munuaisten prostaglandiini- tuotantoa. Tällä vaikutuksella ei ole merkitystä potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Prostaglandiini- tuotannon estyminen voi kuitenkin johtaa äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan, nesteen kertymiseen ja sydämen vajaatoimintaan potilailla, joilla on krooninen munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta tai sairaus, joka muuttaa

plasman tilavuutta (ks. kohta 4.3).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Diklofenaakki imeytyy nopeasti ja täydellisesti diklofenaakkikalium -tableteista. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (noin 4 mikromol/l) 50 mg:n annoksella saadaan 20-60 minuutissa tabletin ottamisesta. Ruoan samanaikainen nauttiminen saattaa hidastaa diklofenaakin imeytymisnopeutta. Diklofenaakin huippupitoisuus saavutetaan nivelnesteessä 2-4 tunnin kuluttua plasman huippupitoisuuden jälkeen. Puoliintumisaika nivelnesteessä on 3-6 tuntia. Vaikuttavan aineen pitoisuus nivelnesteessä on suurempi kuin plasmassa heti 4-6 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta ja pysyy suurempana enintään 12 tuntia.

Diklofenaakki sitoutuu seerumin proteiineihin 99,7-prosenttisesti ja se sitoutuu pääasiassa albumiiniin (99,4 %).

Vaikuttava aine eliminoituu plasmasta siten, että kokonaispuhdistuma on  $263 \pm 56$  ml/min.

Puoliintumisaika on 1-2 tuntia.

Diklofenaakin biotransformaatio tapahtuu hydroksylaatio- ja glukuronidaatioreaktioiden kautta. Noin 60 % annetusta annoksesta eliminoituu metaboliitteina virtsan kautta. Alle 1 % erittyy muuttumattomana aineena. Annoksen loppuosa eliminoituu metaboliitteina sapen ja ulosteiden kautta. Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu toistuvan annon jälkeen. Suositelluilla annoksilla ei tapahdu kertymistä.

Potilaan ikä ei vaikuta diklofenaakin imeytymiseen, metaboliaan eikä erittymiseen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole havaittu muuttumattoman vaikuttavan aineen kertymistä kerta-annoksen jälkeen. Kun kreatiniinipuhdistuma on alle 10 mg/ml, metaboliittien vakaan tilan teoreettinen pitoisuus plasmassa on noin nelinkertainen verrattuna terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittuun pitoisuuteen plasmassa.

Metaboliitit erittyvät sapen kautta.

Diklofenaakin farmakokineetiikka ja metabolia ovat maksan vajaatoimintaa sairastavilla (krooninen hepatiitti, kompensoitumaton kirroosi) samanlaiset kuin potilailla, jotka eivät sairasta maksasairautta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot akuuteista ja diklofenaakilla toistuvilla annoksilla tehdyistä toksisuustutkimuksista sekä genotoksisuus-, mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista, eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille terapeuttisilla annoksilla. Eläinkokeissa diklofenaakin krooninen toksisuus esiintyi pääasiassa verenvuotoina ja ruoansulatuskanavan haavautumina. Kaksivuotisessa toksisuustutkimuksessa havaittiin annosriippuvainen sydäntukoksen esiintyvyyden kasvu diklofenaakilla hoidetuilla rotilla.

Lisääntymistoksisuutta tutkivissa eläinkokeissa diklofenaakki esti ovulaation kaneilla ja heikensi alkio kiinnittymistä ja varhaista kehitystä rotilla. Tiineys- sekä synnytysaika pitkittyivät diklofenaakkia käytettäessä. Diklofenaakin embryotoksista potentiaalia tutkittiin kolmella eläinlajilla (rotta, hiiri, kani). Sikiön kuolleisuutta ja kasvun hidastumista esiintyi käytettäessä annoksia, jotka olivat emolle toksisia. Annokset, jotka olivat alle emolle toksisen annoksen kynnyksarvon, eivät vaikuttaneet jälkeläisten postnataaliseen kehitykseen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Kroskarmelloosinatrium

Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, punainen (E 172)

Rautaoksidi, keltainen (E 172)

25 mg: Rautaoksidi, musta (E 172)

50 mg: Ponceau 4R (E 124)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

25 mg: 4 vuotta.

50 mg: 5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

25 mg: 10, 20, 30, 50 ja 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVdC/Al).

50 mg: 30, 50 ja 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVdC/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vitabalans Oy

Varastokatu 8

13500 Hämeenlinna

SUOMI

Puh: +358 (3) 615600

Fax: +358 (3) 6183130

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25 mg: 27849

50 mg: 27850

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.7.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2022-12-29

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dicuno 25 mg filmdragerade tabletter  
Dicuno 50 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg: Varje tablett innehåller 25 mg diklofenakkalium.  
50 mg: Varje tablett innehåller 50 mg diklofenakkalium.

50 mg:  
Hjälpämne: färgämnet nykockin (E 124).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

25 mg: Tabletterna är ljusröda, runda och konvexa med brytskåra på ena sidan. Diametern är 8 mm.  
50 mg: Tabletterna är rödbruna, runda och konvexa med brytskåra på ena sidan. Diametern är 10 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av akut smärta av lätt till måttlig intensitet. Symtomatisk behandling av akuta anfall av migränhuvudvärk.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

##### Vuxna

25-50 mg 3 gånger per dygn. Högsta rekommenderade dygnsdos är 150 mg. Vid migrän ska en startdos på 50 mg tas vid första tecknet på ett anfall. Om lindring inte uppnåtts inom 2 timmar kan ytterligare 50 mg tas. Vid behov kan ytterligare doser om 50 mg tas med 4-6 timmars mellanrum. Den totala dygnsdosen får dock inte överskrida 150 mg.

##### Nedsatt lever- eller njurfunktion

Diklofenak är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med mild till måttligt nedsatt njur- och leverfunktion och patienterna skall kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4). Lägsta effektiva dos bör användas.

##### Äldre patienter

Lägsta effektiva dos bör eftersträvas (se avsnitt 4.4).

##### Pediatrisk population

Diklofenak bör ej ges till barn och ungdomar under 18 år.

### Behandlingskontroll

Vid längre tids behandling med diklofenak bör laboratorievärdena följas med avseende på blodbild, lever- och njurfunktion.

Administreringsätt: Oral användning.

Behandlingen bör inledas med lägsta förmodade effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapivar och eventuella biverkningar. Risken för biverkningar kan minimeras genom att lägsta effektiva dos används under kortast möjliga behandlingstid som är nödvändig för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Vid långtidsbehandling bör en låg underhållsdos eftersträvas.

För maximal effekt skall tablettorna inte tas i samband med eller direkt efter måltid.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktivt, eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning).
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med NSAID-behandling.
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Svår leversvikt.
- Hepatisk porfyri.
- Etablerad kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
- Svår njursjukdom (glomerulusfiltration <30 ml/min).
- Tredje trimestern av graviditeten.

På grund av korsreaktion skall läkemedlet ej ges till patienter, speciellt astmatiker, som tidigare fått symptom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Varningar**

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen.

#### *Gastrointestinala effekter*

NSAID hämmar trombocytaggregationen och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen.

Gastrointestinal blödning, ulcer eller perforation, vissa med fatal utgång, har rapporterats för samtliga NSAID och kan uppträda när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom och utan tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala biverkningar. Konsekvenserna blir ofta allvarligare hos äldre. Behandlingen skall avbrytas hos patienter som utvecklar gastrointestinal blödning eller sår. Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för sår eller blödning, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

NSAID-preparat, inräknat diklofenak, kan vara förknippade med en ökad risk för gastrointestinalt anastomosläckage. Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet rekommenderas vid användning av diklofenak efter gastrointestinal kirurgi.

#### *Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter*

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild hjärtsvikt (NYHA I) i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-

behandling.

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande. Eftersom de kardiovaskulära riskerna med diklofenak kan öka med dos och exponeringstid, ska kortast möjliga behandlingstid och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring och svar på behandlingen ska utvärderas med jämna mellanrum.

#### *Allvarliga hudreaktioner*

Allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med NSAID-behandling (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Behandling bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

#### *Övrigt*

Diklofenak kan liksom andra NSAID i sällsynta fall och utan tidigare exponering förorsaka allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt. Symtom på sådana reaktioner kan t.ex. vara bröstsmärta i samband med en allergisk reaktion mot diklofenak.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan NSAIDs bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med diklofenak vid vattkoppor.

Liksom andra NSAID kan diklofenak på grund av sina farmakodynamiska egenskaper maskera tecken eller symtom på infektion.

#### **Försiktighet**

Kombinationen av diklofenak med andra NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, ska undvikas.

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid användning av NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala. Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion.

#### *Gastrointestinala effekter*

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID, hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos.

Behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med en anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning).

Liksom för andra analgetika gäller: Om patienter med akuta buksmärter ges upprepad smärtlindring kan detta förändra eller dölja symtombilden vid eventuella komplikationer som t ex perforation.

NSAID bör ges med försiktighet till patienter med gastrointestinala sjukdomar i anamnesen (ulcerös kolit eller Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

#### *Effekter på luftvägarna*

Extra försiktighet skall iakttas vid behandling av patienter med astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom



eller kronisk infektion i luftvägarna (framförallt om det är förknippat med allergisk rinitliknande symtom) eftersom reaktioner på NSAID såsom astmaexacerbation, urtikaria eller Quincke's ödem förekommer mer frekvent hos dessa patienter. Detta gäller även för patienter som är allergiska mot andra substanser, t.ex. i form av hudreaktioner, pruritus eller urtikaria.

#### *Renala effekter*

Då vätskeretention samt ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling, inklusive diklofenak, är särskild försiktighet indicerad vid behandling av patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion, anamnes på hypertension och äldre. Av samma orsak ska försiktighet iaktas vid samtidig behandling med diuretika eller nefrotoxiska läkemedel t ex ciklosporin. Hos patienter som förlorat stora extracellulära volymer t ex i peri- eller postoperativa fasen av större kirurgiska ingrepp, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas (se också avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Hepatiska effekter*

Liksom för andra NSAID har allvarliga leverskador rapporterats under behandling med diklofenak (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion bör följas noggrant vid behandling med diklofenak då sjukdomstillståndet kan förvärras. Försiktighet är påkallad hos patienter med hepatisk porfyri, eftersom diklofenak kan utlösa en attack.

Liksom för andra NSAID kan ett eller flera leverfunktionsvärden stiga vid användning av diklofenak. Vid längre tids behandling med diklofenak bör som en försiktighetsåtgärd leverfunktionen kontrolleras regelbundet. Om onormala leverfunktionsvärden kvarstår eller försämras, samt om tecken på leverpåverkan uppstår eller om andra symtom uppträder (t.ex. eosinofili, utslag) bör behandlingen avbrytas.

Hepatit kan uppträda vid användning av diklofenak utan prodromalsymtom.

Behandling med NSAID till patienter med kronisk leversjukdom bör om möjligt undvikas pga. eventuell ökad risk för gastrointestinal blödning.

#### *Hematologiska effekter*

Liksom andra NSAID kan diklofenak temporärt hämma trombocytaggregationen.

Patienter med hematopoes- eller koagulationsrubbningar bör därför kontrolleras noggrant. Vid längre tids behandling bör blodstatus kontrolleras regelbundet.

#### *Övrigt*

Patienter med SLE bör noggrant kontrolleras under behandling med diklofenak.

Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia eller antidiabetika bör observeras med avseende på överdosering då samtidig medicinering med diklofenak förekommer. Laboratorieprover bör genomföras för att kontrollera att önskad effekt av antikoagulantia bibehålls. Isolerade fall av hypoglykemi och hyperglykemiska effekter som kräver dosjustering av antidiabetika har rapporterats.

NSAID kan hämma den diuretiska effekten och potentiära den kaliumsparande effekten av diuretika vilket gör det nödvändigt att kontrollera serumnivåerna av kalium.

50 mg:

Produkten innehåller färgämnet nykockin (E 124) som kan orsaka allergiska reaktioner.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Farmakodynamiska interaktioner**

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande medel

Försiktighet rekommenderas eftersom samtidig administrering kan öka blödningsrisken. Även om kliniska undersökningar inte verkar visa att diklofenak påverkar effekten av antikoagulantia, finns det rapporter om ökad blödningsrisk hos patienter som får diklofenak och antikoagulantia samtidigt. Noga

övervakning av dessa patienter rekommenderas därför. Risken för blödande magsår är stor vid samtidig användning av NSAID och antikoagulantia. Kombinationen bör undvikas.

#### Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

#### Heparin (parenteral administrering)

Ökad risk för blödning (hämmning av trombocytfunktionen och ökade gastrointestinala biverkningar av NSAID).

#### Pentoxifyllin

Ökad risk för blödningar, intensifierad klinisk övervakning och kontroll av blödningstider rekommenderas.

#### Zidovudin

Ökad risk för blödning hos HIV-positiva blödersjuka patienter.

#### Antihypertensiva medel

Antiinflammatoriska läkemedel av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av beta-receptorblockerande medel och ACE-hämmare. En dosjustering av antihypertensiva medel kan därför vara nödvändig. Samtidig behandling med NSAID och ACE-hämmare ger ökad risk för akut njurinsufficiens.

#### Angiotensin II-antagonister

NSAID kan minska effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. När NSAID administreras tillsammans med angiotensin II-antagonister föreligger för vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. hos dehydrerade eller äldre patienter) en ökad risk för akut njursvikt, vilken oftast är reversibel. Därför bör kombinationen ges med försiktighet till framförallt äldre. Patienter ska hållas hydratiserade. Monitorering av njurfunktionen bör övervägas då kombinationsbehandling initieras och regelbundet därefter.

#### Andra NSAID

Samtidig systemisk användning av andra NSAID bör generellt undvikas p.g.a. ökad risk för biverkningar.

#### Kinoloner

Kramper kan uppkomma till följd av interaktioner mellan kinoloner och NSAID. Detta kan uppträda hos patienter med eller utan tidigare bakgrund av epilepsi eller kramper. Därför bör försiktighet iaktas då man överväger användning av kinoloner till patienter som redan får NSAID.

#### Perorala antidiabetika

Kliniska studier har visat att diklofenak inte påverkar effekten av antidiabetika men isolerade fall av hypo- och hyperglykemi som krävt dosjustering har rapporterats.

#### Kortikosteroider

Samtidig behandling med diklofenak och kortikosteroider kan öka risken för gastrointestinal blödning.

#### Fenytoin

Vid samtidig användning av fenytoin och diklofenak rekommenderas att plasmakoncentrationen för fenytoin kontrolleras då en ökad exponering av fenytoin förväntas.

### **Farmakokinetiska interaktioner**

Effekter av diklofenak på andra läkemedels farmakokinetik:

#### Metotrexat

NSAID hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat med ökade plasmakoncentrationer som följd. Högdosbehandling med metotrexat bör undvikas vid samtidig diklofenakbehandling. Försiktighet bör iaktas vid samtidig lågdosbehandling och patienterna bör monitoreras med avseende på metotrexatrelaterad toxicitet.

#### Litium

Diklofenak minskar litiums renala clearance med cirka 20 % och ökar därför litiumkoncentrationerna i serum. En justering av litiumdosen kan vara nödvändig. Kombinationen bör undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras vid in- eller utsättandet av behandlingen.

#### Ciklosporin och takrolimus

Vid samtidig behandling med diklofenak och ciklosporin (vid reumatoid artrit) har en relativt hög frekvens av nefrotoxicitet (ökande nivåer av serumkreatinin) med stigande blodtryck observerats. Denna risk finns sannolikt också vid samtidig takrolimusbehandling. Vid eventuell kombinationsbehandling bör diklofenakdosen halveras.

#### Digoxin

Studier på friska försökspersoner visar att insättning av diklofenak hos digoxinbehandlade individer leder till förhöjningar av digoxinhalten i plasma. Plasmakoncentrationerna av digoxin bör monitoreras vid in- och utsättning av diklofenak. En dosjustering kan vara nödvändig.

Effekter av andra läkemedel på diklofenaks farmakokinetik:

#### Läkemedel som hämmar eller inducerar enzymet CYP2C9

Diklofenaks metabolism katalyseras av enzymet CYP2C9. Samtidig behandling med läkemedel som hämmar detta enzym (t.ex. flukonazol) leder sannolikt till högre koncentrationer av diklofenak i plasma. Läkemedel som inducerar CYP2C9 t.ex. rifampicin, karbamazepin eller barbiturater kan reducera plasmakoncentrationerna av diklofenak till subterapeutiska nivåer. Diazepam som metaboliseras via CYP2C9 ökar plasmakoncentrationerna av diklofenak med 50-100 %.

#### Kolestipol och kolestyramin

Vid samtidig administrering av diklofenak och kolestipol eller kolestyramin minskar absorptionen av diklofenak med cirka 30 respektive 60 %. Medlen bör ges med flera timmars mellanrum.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertilitet

Liksom andra NSAID kan användning av diklofenak minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Hos kvinnor som har svårt för att bli gravida eller som genomgår en fertilitetsutredning ska utsättning av diklofenak övervägas.

#### Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för gastroschisis och hjärmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförelse av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användningen av diklofenak orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. När diklofenak har använts under andra trimestern av graviditeten har även förträngning av artärkanalen (ductus arteriosus) rapporterats, som till största

delen försvann efter att behandlingen avbryts. Därför ska diklofenak inte ges under graviditetens första och andra trimester om det inte är absolut nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och för förträngning av ductus arteriosus vid exponering för diklofenak under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Diklofenak ska sättas ut om oligohydramnios eller förträngningen av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig förträngning/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Njurinsufficiens (se ovan).

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Ökad blödningstid beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocytorna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående medför att diklofenak är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

#### Amning

Liksom för andra NSAID passerar små mängder av diklofenak över i modersmjölk. För att undvika biverkningar hos spädbarnet ska diklofenak därför inte administreras i samband med amning.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hos vissa patienter kan behandlingen med diklofenak orsaka försämring av reaktionsförmågan. Detta bör tas hänsyn till vid koncentrationskrävande situationer, t. ex. vid bilkörning. Patienter som upplever yrsel, dåsighet, trötthet eller synstörningar vid behandling med diklofenak bör undvika bilkörning och att använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Vid behandlingens början kan gastrointestinala besvär förekomma hos cirka 10 % av patienterna.

Dessa biverkningar försvinner vanligen inom några dagar, även under fortsatt terapi.

Gastroduodenalsår, perforation eller gastrointestinal blödning som ibland kan vara livshotande, särskilt hos äldre, har rapporterats (se avsnitt 4.4). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen med eller utan varningssymtom eller tidigare sjukdomshistoria.

Diklofenak hämmar temporärt trombocyttaggregationen, vilket kan leda till ökad risk hos patienter med olika blödningssjukdomar.

Efter användning av diklofenak har illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärter, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom rapporterats (se avsnitt 4.4). Mindre ofta har gastrit observerats.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data visar genomgående på en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) i samband med diklofenakbehandling, särskilt vid höga doser (150 mg dagligen) och långtidsbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.4 för Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Biverkningarna i tabellen är ordnade enligt följande frekvenser:

- mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),
- vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),
- mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),
- sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ),

- mycket sällsynta (<1/10000),
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har rapporterats efter kortvarigt eller långvarigt bruk:

|  |                  |  |
|--|------------------|--|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                 | Mycket sällsynta | Trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, anemi (inklusive hemolytisk anemi och aplastisk anemi)   |
| <b>Immunsystemet</b>                           | Sällsynta        | Överkänslighet, anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (inklusive hypotension och chock).  |
|  | Mycket sällsynta | Angioneurotiskt ödem (inklusive ansiktsödem).  |
| <b>Psykiska störningar</b>                     | Mycket sällsynta | Desorientering, depression, insomni, mardrömmar, irritabilitet, psykotisk störning.  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      | Vanliga          | Huvudvärk, yrsel   |
|  | Sällsynta        | Sömnighet  |
|  | Mycket sällsynta | parestesier, minnesförsämring, kramper, ångest, tremor, aseptisk meningit, smakförändringar, cerebrovaskulär händelse  |
| <b>Ögon</b>                                    | Mycket sällsynta | Synstörningar, dimsyn, dubbelseende  |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    | Vanliga          | Vertigo  |
|  | Mycket sällsynta | Tinnitus, nedsatt hörsel   |
| <b>Hjärtat</b>                                 | Mycket sällsynta | Palpationer, bröstsmärta, hjärtsvikt, hjärtinfarkt   |
|  | Ingen känd       | Kounis syndrom   |
| <b>Blodkärl</b>                                | Mycket sällsynta | Hypertoni, vaskulit  |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> | Sällsynta        | Astma (inklusive dyspné)   |
|  | Mycket sällsynta | Pneumonit  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          | Vanliga          | Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta, flatulens, anorexi  |
|  | Sällsynta        | Gastrit, gastrointestinal blödning, hematemes, blodiga diarréer, peptiska sår eller tarmsår med eller utan blödning eller perforation melaena.   |
|  | Mycket sällsynta | Kolit (inklusive hemorragisk kolit och försämring av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom), förstoppning, stomatit (inklusive ulcerös stomatit), glossit, esofagusstörningar, diafragmaliknande tarmstrikturer, pancereatitis. |
|  | Ingen känd       | Ischemisk kolit  |

|  |                  |  |
|--|------------------|--|
| <b>Lever och gallvägar</b>   | Vanliga          | Transaminasstegringar (ASAT, ALAT)   |
|  | Sällsynta        | Hepatit, gulsot, leversjukdom  |
|  | Mycket sällsynta | Fulminant hepatit, levernekros, leversvikt   |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     | Vanliga          | Hudutslag  |
|  | Sällsynta        | Urtikaria.   |
|  | Mycket sällsynta | Bullös dermatit, eksem, erytem, erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), exfoliativ dermatit, alopeci, ljusöverkänligetsreaktioner, purpura, allergisk purpura, pruritus. |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  | Mycket sällsynta | Akut njurinsufficiens, hematuri, proteinuri, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit, papillär njurnekros.  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> | Sällsynta        | Ödem   |

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Toxisk dos för vuxen >300 mg. 50 mg till 1-3-åringar gav ingen eller lindrig intoxikation. 150 mg till 2-åring gav efter koltillförsel lindrig intoxikation. 325 mg till vuxen gav måttlig intoxikation. 2,8 g under en vecka gav tarmperforation hos vuxen, 2 g till vuxen gav njurpåverkan.

#### Symtom

Överdoser kan ge symtom såsom illamående, kräkningar, buksmärtor, gastrointestinal blödning. Diarré, yrsel, somnolens, huvudvärk, tinnitus, ångest, hallucinationer, kramper (hos barn även myokloniska anfall), medvetslöshet. Njurpåverkan. Leverpåverkan. Ödemtendens, eventuellt metabolisk acidosis. Även hypotension, andningsdepression och cyanos kan förekomma.

#### Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol. Antacida vid behov som kan kompletteras med sukralfat. Sörj för god diures. Symtomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID ATC-kod: M01AB05

Dicuno innehåller natriumsaltet av diklofenak som är en icke-steroid substans med anti-inflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper. Hämmning av prostaglandinsyntesen har experimentellt visats vara en viktig del av verkningsmekanismen. Prostaglandiner spelar en huvudsaklig roll i orsaken till inflammation, smärta och feber. Detta innebär dessutom att diklofenak hämmar trombocyttaggregationen. Vid reumatiska sjukdomar utövar diklofenak antiinflammatoriska och analgetiska egenskaper som kliniskt karaktäriseras av lindring av symtom som smärta i vila och rörelse, morgonstelhet, ledsvullnad såväl som en förbättring av funktionen. I kliniska studier vid primär dysmenorré har diklofenak visats lindra smärta och reducera blödningsmängden. Diklofenak hämmar den renala prostaglandinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Diklofenak absorberas snabbt och fullständigt från diklofenakkalium tabletter. Efter intag av en tablett om 50 mg nås en maximal plasmakoncentration om ca 1 mikrogram/ml (ca 4 mikromol/l) efter 20-60 minuter. Absorptionshastigheten kan minskas när tablettens intag tillsammans med föda.

I synovialvätska uppnås maximal koncentration av diklofenak 2-4 timmar efter uppnådd maximal plasmakoncentration. Halveringstiden i synovialvätska är 3-6 timmar. Redan 4-6 timmar efter intag är koncentrationen av aktiv substans högre i synovialvätskan än i plasma och förblir högre i upp till 12 timmar.

Diklofenak har en serumproteinbindningsgrad på 99,7% och är huvudsakligen bundet till albumin (99,4%).

Den aktiva substansen elimineras från plasma med en total clearance om  $263 \pm 56$  ml/min.

Halveringstiden är 1-2 timmar.

Biotransformationen av diklofenak omfattar enkel och multipel hydroxylering och glukuronidering. Ungefär 60% av den administrerade dosen utsöndras via urinen i form av metaboliter. Mindre än 1% utsöndras som oförändrad substans. Resten av dosen elimineras som metaboliter i galla och faeces. Farmakokinetiska egenskaper förblir oförändrade efter upprepad administrering. Ingen ackumulation uppträder vid rekommenderat dosintervall.

Patientens ålder har ingen betydelse för absorptionen, metabolismen eller utsöndringen av diklofenak.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion har ingen ackumulation av den oförändrade aktiva substansen setts efter endostillförelse. Vid en kreatininclearance mindre än 10 ml/min är den teoretiska plasmanivån av metaboliterna vid steady-state ca 4 gånger så hög som hos friska personer.

Metaboliterna utsöndras via gallan.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion (kronisk hepatit, icke-kompenserad cirros) är kinetiken och metabolismen av diklofenak densamma som hos patienter utan leversjukdom.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella studier på säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visar prekliniska data inte några särskilda risker för människa utöver de som redan nämnts i andra delar av produktresumén. I djurstudier sågs diklofenaks toxicitet huvudsakligen i form av blödningar och sår i magtarmkanalen. I en två-årig toxicitetstudie kunde en dosrelaterad ökning i incidensen av trombos i hjärtat ses i råttor som behandlats med diklofenak.

I experimentella djurstudier avseende reproduktionstoxicitet inhiberade diklofenak ovulationen i kaniner samt försämrade implantation och tidig utveckling av embryo hos råttor. Gestationsperiod och förlösningstid blev förlängd vid behandling med diklofenak. Den embryotoxiska potentialen studerades i tre djurslag (råtta, mus, kanin). Fetal död samt tillväxthämning kunde ses vid doser som var toxiska för moderdjuren. Doser som var lägre än tröskeldosen för toxicitet för moderdjuren, hade ingen effekt på den postnatale utvecklingen av avkomman.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Kalciumvätefosfatdihydrat  
Pregelatiniserad stärkelse (majs)  
Kroskarmellosnatrium  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Talk  
Titandioxid (E 171)  
Järnoxid, röd (E 172)  
Järnoxid, gul (E 172)

25 mg: Järnoxid, svart (E 172)

50 mg: Nykockin (E 124)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

25 mg: 4 år.

50 mg: 5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

50 mg: 30, 50 och 100 tabletter i blisterförpackning (PVC/PVdC/Al).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vitalans Oy  
Varastokatu 8  
FI-13500 Hämeenlinna  
FINLAND



Tel: +358 (3) 615600  
Fax: +358 (3) 6183130

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25 mg: 27849  
50 mg: 27850

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

19.7.2011

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-12-29