

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voltaren 25 mg enterotabletti
Voltaren 50 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lääkkeen vaikuttavana aineena on natrium-[o-[(2,6-dikloorifenyyl)-amino]-fenyyli]-asetaatti, eli diklofenaakkinatrium. Jokainen enterotabletti sisältää diklofenaakkinatriumia 25 mg tai 50 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

25 mg enterotabletti: Jokainen tabletti sisältää 16 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

50 mg enterotabletti: Jokainen tabletti sisältää 25 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Valmisteen kuvaus:

25 mg: Keltainen, pyöreä, Ø 7,2 mm, merkintä CG, BZ.

50 mg: Vaaleanruskea, pyöreä, Ø 8,2 mm, merkintä CG, GT.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma, muut degeneratiiviset reumasairaudet, pehmytosareuma, posttraumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus- ja kiputilat myös odontologiassa, kuukautiskivut. Kuumetaudeissa spesifisen hoidon lisänä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on määritettävä yksilöllisesti. Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4).

Aikuiset

Suosittelu alkuannos on 100–150 mg vuorokaudessa. Lievemmissä tapauksissa ja pitkäaikaishoidossa riittää tavallisesti 75–100 mg vuorokaudessa.

Vuorokausiannos on yleensä otettava 2–3 erässä. Päivisin käytettävää tablettihoitoa voidaan tarvittaessa täydentää yöllisten kipujen ja aamujäykkyyden estämiseksi esim. iltaisin otettavalla peräpuikolla, yhteensä korkeintaan 150 mg diklofenaakia vuorokaudessa.

Enimmäisannosta 150 mg vuorokaudessa ei saa ylittää.

Kuukautiskipujen hoidossa annos on 50–150 mg vuorokaudessa. Annos on määritettävä yksilöllisesti. Aluksi käytetään pienempää annosta (50–100 mg/vrk), jota vähitellen suurennetaan useiden kiertojen aikana korkeintaan 200 mg:aan/vrk. Hoito aloitetaan ensioireiden ilmaantuessa ja sitä jatketaan oireiden voimakkuudesta riippuen muutamia päiviä.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat:

25 mg enterotabletit:

Tavanomainen annos yli 9-vuotiaille lapsille ja nuorille on oireiden voimakkuudesta riippuen 0,5–2 mg/kg vuorokaudessa (2–3 osa-annoksena) Voltaren 25 mg enterotabletteina. Lasten nivelreuman hoidossa annosta voidaan suurentaa enimmillään 3 mg:aan/kg/vrk (jaettuna 2–3 osa-annokseen).

Tavanomainen annos 35–44 kg painaville lapsille (n. 9–11-vuotiaat) on yksi Voltaren 25 mg enterotabletti kolmesti vuorokaudessa ja 45–55 kg painaville lapsille ja nuorille (n. 12–16-vuotiaat) suositusannos on yksi Voltaren 25 mg enterotabletti kolmesti tai neljästi vuorokaudessa.

Enimmäisvuorokausiannosta 100 mg ei saa ylittää.

50 mg enterotabletit:

Sisältämänsä suuren vaikuttavan aineen määrän takia Voltaren 50 mg enterotabletit eivät sovi lapsille tai alle 16-vuotiaille nuorille.

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäiden potilaiden aloitusannosta ei yleensä tarvitse säätää erikseen. Annostuksessa on kuitenkin noudatettava lääketieteellistä varovaisuutta etenkin, kun hoidetaan pienipainoisia, hauraita vanhuksia (ks. kohta 4.4).

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka I) tai merkittävät kardiovaskulaariset riskitekijät:

Potilaita, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka I) tai merkittäviä kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöitä, tulee hoitaa diklofenaakilla vain tarkoin harkiten käyttäen pienintä tehokasta vuorokausiannosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta:

Valmiste on vasta-aiheinen vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu erityisiä tutkimuksia eikä heille voi sen vuoksi suositella tarkkaa annosmuutosta. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Voltarenia annetaan lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

Valmiste on vasta-aiheinen vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu erityisiä tutkimuksia eikä heille voi sen vuoksi suositella tarkkaa annosmuutosta. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Voltarenia annetaan lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Tabletit on nieltävä kokonaisina pienen nestemäärän kanssa, mieluiten ennen ateriala, eikä niitä saa jakaa eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Akuutti maha/pohjukaissuolihaava, tai siihen liittyvä verenvuoto, perforaatio tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

- Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Kuten muutkin ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, Voltaren on vasta-aiheista potilaille, joille asetyylisalisyylihappo tai jokin muu tulehduskipulääke (NSAID) on aiheuttanut astmaa, angioedeemaa, urtikariaa tai akuuttia riniittiä (eli NSAID:n aiheuttamia ristireaktioita) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta, lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Diklofenaakkia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa (mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet, eli koksibit), sillä yhteiskäyttö voi aiheuttaa haittavaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Arthroosipotilaiden tulehduskipulääkityksen ei pitäisi olla jatkuvaa, vaan se olisi tuotettava oireiden salliessa. Jatkuvan tulehduskipulääkkeiden käytön on epäilty voivan pahentaa nivelten kulumaprosessia.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, myös diklofenaakin käytön yhteydessä voi ilman aikaisempaa lääkealtistusta harvoin esiintyä allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot. Tämän vuoksi on syytä hankkia potilaalta tarkka lääkeanamneesi aikaisempien yliherkkyysreaktioiden selvittämiseksi. Yliherkkyysreaktiot 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.

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

Voltaren enterotabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per enterotabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Vaikutukset ruoansulatuselimistöön

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. Tällaisten reaktioiden seuraukset ovat yleensä vakavampia iäkkäillä kuin nuorilla potilailla. Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava diklofenaakin käyttö.

Kuten kaikkien NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä, on diklofenaakkihoitoa saavien potilaiden tilaa seurattava, ja erityistä varovaisuutta noudatettava määrättäessä diklofenaakkia sellaisille potilaille, joilla esiintyy ruoansulatuselimistön häiriöön viittaavia oireita tai joilla on aikaisemmin ilmennyt mahdolliseen maha- tai pohjukaissuolihaavaan, verenvuotoon tai perforaatioon viittaavia oireita (ks.

kohta 4.8). 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). Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2). 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) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten suun kautta otettavista kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen ja tilannetta seurattava huolellisesti potilailla, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

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

Vaikutukset maksaan

Lääkärin valvontaa vaaditaan, kun Voltarenia määrätään potilaille, joilla on heikentynyt maksan toiminta, koska heidän tilansa voi huonontua.

Yhden tai useamman maksa-arvon nousu Voltaren-hoidon aikana on mahdollista. Pitkäaikaishoidossa säännöllinen maksan toiminnan seuranta on suositeltava varotoimi. Jos epänormaalit maksa-arvot pysyvät ennallaan tai huononevat tai, jos ilmenee maksasairauden kaltaisia oireita tai muita oireita kuten eosinofiliaa, ihottumaa jne., Voltaren-hoito on keskeytettävä. Hepatiitti voi puhjeta diklofenaakin käytön yhteydessä ilman ensioireita.

Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa hepaattista porfyriaa sairastavia potilaita, koska Voltaren voi laukaista kohtauksen.

Vaikutukset munuaisiin

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on ilmoitettu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia. Siksi erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä Voltarenia potilaille, joiden sydämen tai munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on tai on ollut kohonnut verenpaine. Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa Voltarenilla iäkkäitä henkilöitä tai potilaita, jotka saavat samanaikaista diureettihoitoa tai muita lääkkeitä, jotka saattavat merkittävästi vaikuttaa munuaisten toimintaan tai sellaisia potilaita, joilla on jostakin syystä johtuva ekstrasellulaarisen nesteen vajaumus (esim. suurehkoihin kirurgisiin toimenpiteisiin valmistautuvat tai niistä toipumassa olevat potilaat). Ks. kohta 4.3. Munuaisten toiminnan seuraaminen on suositeltava varotoimi näissä tapauksissa. Hoidon keskeyttämisen jälkeen potilaan tila tyypillisesti palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle.

Ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetautia ja/tai kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I).

Kliiniset tutkimukset ja epidemiologiset tiedot viittaavat yhtenäisesti valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) lisääntyneeseen riskiin diklofenaakin käytön yhteydessä etenkin suurilla annoksilla (150 mg päivässä) ja pitkäkestoisessa hoidossa. Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on merkittäviä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, *diabetes mellitus*, tupakointi). Koska diklofenaakkiin liittyvät kardiovaskulaaririskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai hoidon pituutta lisätään, on aina käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain. Vastaavasti tarkkaa harkintaa tulee käyttää ennen hoidon aloittamista myös kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I) sairastavien potilaiden kohdalla.

Potilaiden on syytä pysyä valppaina äkillisten vakavien arteriotromboottisten tapahtumien merkkien ja oireiden (kuten rintakipu, hengenahdistus, heikotus, epäselvä puhe) suhteen. Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkäriin välittömästi tällaisessa tapauksessa.

Hematologiset vaikutukset

Voltaren-pitkäaikaishoidon aikana, kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, veren kuvan seuraaminen on suotavaa.

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

Astma

Potilailla, joilla on astma, kausittaista allergista nuhaa, nenän limakalvojen turvotusta (esim. nenän polyyppija), krooninen keuhkohtaumatauti tai kroonisia hengitysteiden infektioita (erityisesti allergisen nuhan kaltaisiin oireisiin yhdistyneinä), tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat reaktiot, kuten astman paheneminen (ns. intoleranssi kipulääkkeille tai kipulääke-astma), Quincken edeema tai urtikaria ovat tavallisempia kuin muilla potilailla. Sen vuoksi erityistä varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita (ensiapuvalmius). Tämä koskee myös potilaita, jotka ovat allergisia muille aineille, esim. potilaat, joilla on ollut ihoreaktioita, kutinaa tai urtikariaa.

Ikäkkäät potilaat

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa ikäkkäitä potilaita, etenkin pienipainoisia, hauraita vanhuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraaviin yhteisvaikutuksiin sisältyvät Voltaren-enterotableteilla ja/tai muilla diklofenaakin lääkemuo-doilla todetut interaktiot.

CYP2C9:n estäjät: Varovaisuuteen on syytä määrättäessä diklofenaakkia yhdessä CYP2C9:n estäjien (kuten vorikonatsolin ja sulfiinipyratsonin) kanssa, sillä seurauksena saattaa olla merkittävä diklofenaakkipitoisuuden nousu plasmassa ja diklofenaakkialtistuksen kasvu.

CYP2C9:n induktorit: Varovaisuuteen on syytä määrättäessä diklofenaakkia yhdessä CYP2C9:n induktorien (kuten rifampisiinin) kanssa, sillä seurauksena saattaa olla merkittävä diklofenaakkipitoisuuden lasku plasmassa ja diklofenaakkialtistuksen väheneminen.

Litium: yhteiskäytössä diklofenaakki saattaa suurentaa litiumin pitoisuutta plasmassa. Seerumin litiumin seuranta on suositeltavaa.

Digoksiini: yhteiskäytössä diklofenaakki saattaa suurentaa digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Seerumin digoksiinin seuranta on suositeltavaa.

Diureetit ja verenpainetta alentavat lääkkeet: samanaikainen diklofenaakin käyttö diureettien tai verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. beetasalpaajat, ACE:n estäjät tai ATII-reseptorinsalpaajat) kanssa saattaa aiheuttaa niiden verenpainetta alentavan vaikutuksen vähenemistä. Sen vuoksi yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja potilaiden, erityisesti iäkkäiden, verenpainetta tulee mitata määräjain. Potilaiden pitää saada riittävästi nestettä ja harkinnan mukaan tarkkailla munuaisten toimintaa yhteislääkityksen aloittamisen jälkeen ja määräaikaisesti sen jälkeen, erityisesti diureetteja, ACE:n estäjiä tai ATII-reseptorinsalpaajia annettaessa lisääntyneen munuaistoksisuuden riskin takia (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini: diklofenaakin, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, munuaisten prostaglandiineihin kohdistuvasta vaikutuksesta johtuu, että siklosporiinin munuaistoksisuus voi lisääntyä. Sen vuoksi diklofenaakia on annettava tavanomaista pienempinä annoksina potilaille, jotka saavat siklosporiinia.

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet: samanaikainen hoito kaliumia säästävillä diureeteilla, siklosporiinilla, takrolimuusilla tai trimetopriimillä voi johtaa kaliumpitoisuuden nousuun seerumissa, joten yhteiskäyttö vaatii säännöllistä seurantaa (ks. kohta 4.4).

Kinoloniryhmän mikrobilääkkeet: yksittäisissä tapauksissa on raportoitu kouristuksia, jotka ovat saattaneet johtua kinolonien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaisesta käytöstä.

Muut ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet ja kortikosteroidit: samanaikainen hoito diklofenaakilla ja muilla systeemisillä ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä tai kortikosteroideilla saattaa edistää ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ilmaantumista (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit ja verihiiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet: tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, sekä verihiiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden vaikutusta ja näihin liittyvää verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4). Kliinisten tutkimusten tuloksissa ei ole nähty viitteitä siitä, että diklofenaakilla olisi vaikutusta antikoagulanttien toimintaan, mutta tästä huolimatta on saatu raportteja lisääntyneestä verenvuotoriskistä sellaisilla potilailla, jotka olivat saaneet diklofenaakia yhdessä antikoagulanttien kanssa. Tällaisten potilaiden huolellinen seuranta on siksi suositeltavaa.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI): lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet: kliinisissä tutkimuksissa diklofenaakin ei ole todettu vaikuttavan suun kautta otettavien antidiabeettisten lääkkeiden tehoon. Kuitenkin hypoglykeemisistä ja hyperglykeemisistä vaikutuksista, jotka ovat vaatineet diabeteslääkkeen annoksen muuttamista, on ollut yksittäisiä ilmoituksia diklofenaakkilääkityksen aikana. Sen takia veren glukoosipitoisuuden tarkkailua suositellaan varoimenpiteenä yhteislääkityksen aikana. Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu metabolista asidoosia potilailla, jotka ovat saaneet diklofenaakia samaan aikaan kuin metformiinia, erityisesti jos heillä on ollut taustalla munuaisten vajaatoimintaa.

Fenytoiini: jos fenytoiinia käytetään samanaikaisesti diklofenaakin kanssa, suositellaan fenytoiinin plasmapitoisuuksien seurantaa, koska fenytoiinialistuksen odotetaan tällöin lisääntyvän.

Metotreksaatti: diklofenaakki voi estää metotreksaatin tubulaarista erittymistä munuaisista, mikä saattaa johtaa metotreksaattipitoisuuden nousuun. Varovaisuutta on noudatettava, kun tulehduskipulääkkeitä, diklofenaakki mukaan lukien, annetaan alle 24 tuntia ennen tai jälkeen metotreksaatin antamisen, koska metotreksaatin pitoisuus veressä voi suurentua ja toksisuus lisääntyä.

Kolestipoli ja kolestyramiini: nämä aineet saattavat vähentää tai hidastaa diklofenaakin imeytymistä. Diklofenaakia olisi siksi mieluiten otettava vähintään tunti ennen tai 4–6 tuntia kolestipolin/kolestyramiinin ottamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja diklofenaakin käytöstä raskaana oleville naisille.

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydämen ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana diklofenaakkia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää diklofenaakkia, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydämeen ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihitaleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi diklofenaakki on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Diklofenaakki erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten välttämiseksi Voltarenia ei pidä antaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, diklofenaakki saattaa huonontaa naisten fertiilitettä, eikä sitä suositella raskautta suunnitteleville naisille. Naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi ja joille tehdään fertiilitettutkimuksia, diklofenaakin lopettamista on harkittava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaiden, joilla on näköhäiriöitä, heitehuimausta, huimausta, uneliaisuutta tai muita keskushermoston toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.8) diklofenaakin käytön aikana, on pidättäydyttävä autolla ajamisesta tai koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 1 esitetyt, kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut tai kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaan. Jokaisen elinjärjestelmäluokan sisällä haittavaikutukset on esitetty yleisyytensä, ja jokaisen yleisyyden luokan sisällä vakavuutensa mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti (CIOMS III:n mukaisesti): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Sydän ja verisuonisto:

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ruoansulatuselimistö:

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla hengenvaarallisia – etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaisen suutulehduksen ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Gastriittia on todettu harvoin.

Taulukko 1

Alla luetellut haittavaikutukset sisältävät Voltaren-enterotablettien ja/tai muiden diklofenaakin lääkemuojojen joko lyhyestä tai pitkäaikaisesta käytöstä raportoidut haittavaikutukset.

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen:	Trombosytopenia, leukopenia, anemia (hemolyyttinen anemia ja aplastinen anemia mukaan lukien), agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot (verenpaineen lasku ja shokki mukaan lukien)
Hyvin harvinainen:	Angioedeema (kasvojen turvotus mukaan lukien)
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin harvinainen	Desorientaatio, depressio, painajaiset, unettomuus, ärtyisyys, psykoottiset häiriöt.
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Harvinainen:	Uneliaisuus
Hyvin harvinainen:	Parestesiat, muistin heikkeneminen, kouristukset, tuskaisuus, vapina, aseptinen meningiitti, makuaistin häiriöt, aivoverenkierron häiriöt
Silmät	
Hyvin harvinainen:	Näön heikkeneminen, näön hämärtyminen, diplopia
Kuulo- ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus
Hyvin harvinainen:	Korvien soiminen, kuulon heikkeneminen
Sydän	
Melko harvinainen*:	Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, palpitaatiot, rintakipu
Tuntematon:	Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen:	Verenpaineen nousu, vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinainen:	Astma, dyspnea
Hyvin harvinainen:	Pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakipu, ilmavaivat, heikentynyt ruokahalu
Harvinainen:	Gastriitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto,

	verioksennukset, mustat veriulosteet, verinen ripuli sekä ruoansulatuskanavan haava (johon voi liittyä verenvuotoa, ruoansulatuskanavan ahtauma tai puhkeama, joka voi johtaa vatsakalvotulehdukseen)
Hyvin harvinainen	Koliitti (mukaan lukien hemorraginen koliitti, iskeeminen koliitti ja haavaisen paksusuolentulehduksen tai Crohnin taudin paheneminen), ummetus, suutulehdus (mukaan lukien haavainen suutulehdus), kielitulehdus, ruokatorven häiriöt, suolitukokset ja pankreatiitti
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Kohonneet transaminaasiarvot
Harvinainen:	Hepatiitti, keltaisuus, maksan häiriöt
Hyvin harvinainen:	Fulminantti hepatiitti, maksanekroosi, maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudus	
Yleinen:	Ihottuma
Harvinainen:	Urtikaria
Hyvin harvinainen:	Ekseema, eryteema, <i>erythema multiforme</i> , rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), eksfoliativinen dermatiitti, hiustenlähtö, valoherkkyysreaktiot, purppura, Henoch-Schönleinin purppura, kutina
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin harvinainen:	Akuutti munuaisvaurio (munuaisten vajaatoiminta), hematuria ja proteinuria, nefroottinen syndrooma, tubulointerstitiaalinen nefriitti, munuaisten papillaarinen nekroosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Harvinainen:	Edeema

* Esintymistiheys perustuu pitkäaikaisesta käytöstä korkealla annoksella (150 mg/vrk) saatuihin tietoihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Diklofenaakin yliannostukselle ei ole tyypillistä kliinistä kuvaa. Yliannostus voi aiheuttaa sellaisia oireita kuten oksentelu, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ripuli, heitehuimaus, tinnitus ja kouristukset. Merkittävässä myrkytyksessä akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksavauriot ovat mahdollisia.

Hoitotoimenpiteet

Akuutin myrkytyksen hoito tarkoittaa pääasiassa tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa. Tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa on annettava sellaisissa komplikaatioissa kuten hypotensio, munuaisten vajaatoiminta, kouristukset, ruoansulatuskanavan häiriöt ja hengitysdepressio.

Erityishoitomuodot kuten pakotettu diureesi, dialyysi tai hemoperfuusio eivät todennäköisesti auta tulehduskipulääkkeiden eliminoimisessa, mikä johtuu näiden aineiden voimakkaasta proteiineihin sitoutumisesta ja laajasta metaboliasta.

Lääkehiilen antamista voidaan harkita mahdollisen toksisen yliannostuksen jälkeen ja mahan dekontaminaatiota (esim. oksennuttamista, mahahuuhtelua) mahdollisen henkeä uhkaavan yliannostuksen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet; Etikkahappojohdokset ja vastaavat aineet.

ATC-koodi: M01AB05

Vaikutusmekanismi

Voltarenin vaikuttava aine, diklofenaakki, on steroideihin kuulumaton yhdiste, jolla on antireumaattinen, anti-inflammatorinen, analgeettinen ja antipyreettinen vaikutus. Prostaglandiinien synteesin estolla on kokeellisesti osoitettu olevan tärkeä osuus sen vaikutusmekanismeissa. Prostaglandiinien syy-yhteys tulehduksen, kivun ja kuumeen syntyyn on varsin suuri.

In vitro -tutkimuksissa on todettu, että diklofenaakki ei estä proteoglykaanien biosynteesiä rustossa pitoisuuksilla, jotka vastaavat kliinisessä käytössä saatavia pitoisuuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Reumaattisissa sairauksissa diklofenaakki vähentää lepo- ja liikekipua, aamujäykkyyttä, nivelten turvotusta ja parantaa potilaan toimintakykyä.

Posttraumaattisissa ja postoperatiivisissa tulehduksellisissa tiloissa se lievittää nopeasti sekä lepo- että liikekipua ja vähentää tulehduksesta johtuvaa turvotusta ja haavaturvotusta.

Diklofenaakilla on myös todettu olevan selvä analgeettinen vaikutus keskivaikeissa ja vaikeissa ei-reumaattisissa kiputiloissa. Dysmenorreassa diklofenaakki lievittää kipua ja vähentää vuotoa.

Voltarenin käyttö lasten reuman hoidossa

Kliinistä kokemusta diklofenaakin käytöstä lasten ja nuorten reuman hoidossa on vain rajallisesti. Satunnaistetussa, kaksi viikkoa kestäneessä, rinnakkaisryhmin toteutetussa kaksoissokkotutkimuksessa 3–15-vuotiailla reumaa sairastavilla lapsilla diklofenaakin (2–3 mg/painokilo/vrk) tehoa ja turvallisuutta verrattiin asetyylisalisyylihappoon (50–100 mg/painokilo/vrk) ja lumelääkkeeseen. Jokaiseen ryhmään otettiin 15 potilasta. Kokonaisarvioinnissa yhdellätoista diklofenaakkia saaneella potilaalla 15:sta, kuudella asetyylisalisyylihappoa saaneella potilaalla 12:sta, ja neljällä lumelääkettä saaneella potilaalla 15:sta todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen ($p < 0,05$). Kivuliaiden nivelten lukumäärä pieneni sekä diklofenaakki- että asetyylisalisyylihappohoitoa saaneilla, mutta suureni lumelääkettä saaneilla.

Toisessa satunnaistetussa, kuusi viikkoa kestäneessä, rinnakkaisryhmin toteutetussa kaksoissokkotutkimuksessa 4–15-vuotiailla lapsireumapotilailla diklofenaakin (vuorokausiannos 2–3 mg/painokilo; $n = 22$) teho oli verrattavissa indometasiinin tehoon (vuorokausiannos 2–3 mg/painokilo; $n = 23$).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Enterotablettien kuljettua mahalaukun läpi diklofenaakki imeytyy niistä nopeasti ja täydellisesti. Vaikka imeytyminen on nopeaa, tabletin enteropäällysteiden vaikutuksesta imeytymisen alkaminen saattaa viivästyä.

Keskimääräinen huippupitoisuus (1,5 mikrog/ml = 5 mikromol/l) plasmassa saadaan 50 mg:n enterotableteilla n. 2 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta.

Jos tabletti otetaan aterian yhteydessä tai sen jälkeen, se kulkee ruuansulatuskanavassa hitaammin kuin jos se otetaan ennen ateriaa, mutta imeytyneen diklofenaakin määrä pysyy samana.

Koska noin puolet vaikuttavasta aineesta metaboloituu ensikierron aikana maksassa ("first pass"-vaikutus), oraalilla tai rektaalilla annottavalla saatavat AUC-arvot ovat vain noin puolet samankokoisella parenteraalisella annoksella saatavasta arvosta.

Diklofenaakin farmakokinetiikka ei muutu toistoannostelussa. Kerääntymistä ei tapahdu edellyttäen, että suositeltuja annosvälejä noudatetaan.

Lapsilta mitatut pitoisuudet plasmassa, ekvivalenteilla annoksilla (mg/kg), vastaavat aikuisilta mitattuja pitoisuuksia.

Jakautuminen

Diklofenaakki sitoutuu lähes täydellisesti (99,7 %) seerumin valkuaisaineisiin, pääasiassa albumiiniin (99,4 %). Laskennallinen jakaantumistilavuus on 0,12–0,17 l/kg.

Diklofenaakki kulkeutuu nivelnesteeseen, jossa enimmäispitoisuudet saadaan 2–4 tuntia myöhemmin kuin plasmassa. Ilmeinen eliminaation puoliintumisaika nivelnesteessä on 3–6 tuntia. Kahden tunnin kuluttua siitä, kun huippupitoisuus plasmassa on saatu, pitoisuus nivelnesteessä on suurempi kuin plasmassa, ja se pysyy suurempana 12 tunnin ajan.

Pieniä diklofenaakkipitoisuuksia (100 ng/ml) on mitattu yhden imettävän äidin rintamaidosta. Imetettävänä olleen lapsen rintamaidon kautta saadun lääkeaineen määräksi arvioitiin 0,03 mg/kg/vrk.

Biotransformaatio

Diklofenaakki muuttuu osittain glukuronisoitumalla suoraan, mutta pääasiassa hydroksyloitumalla tai metoksyloitumalla joko kerran tai useita kertoja, minkä tuloksena syntyy useita fenolimetaboliitteja (3-hydroksi-, 4-hydroksi-, 5-hydroksi-, 4,5-hydroksi- ja 3-hydroksi-4-metoksidiklofenaakki), joista useimmat glukuronisoituvat. Kaksi näistä fenolimetaboliiteista on biologisesti aktiivisia, mutta paljon vähäisemmässä määrin kuin diklofenaakki.

Eliminaatio

Diklofenaakin systeeminen kokonaispuhdistuma plasmassa on 263 ± 56 ml/min (keskiarvo \pm SD). Terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa on 1–2 tuntia. Myös neljän metaboliitin, mukaan lukien kaksi aktiivista metaboliittia, puoliintumisaikat plasmassa ovat lyhyet, 1–3 tuntia. Yhden metaboliitin, 3-hydroksi-4-metoksidiklofenaakin, puoliintumisaika plasmassa on paljon pitempi. Tämä metaboliitti on kuitenkin käytännöllisesti katsoen inaktiivinen.

Noin 60 % annoksesta erittyy virtsaan diklofenaakin glukuronidimetaboliittina ja muina metaboliitteina, joista myös suurin osa glukuronideina. Alle 1 % diklofenaakista erittyy muuttumattomana. Loput annoksesta erittyy metaboliitteina ulosteisiin sapen kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Imeytyneen lääkeaineen määrä on suorassa suhteessa annoskokoon.

Erityis potilas ryhmät

Potilaan iästä johtuvia eroja imeytymisessä, metaboliassa ja eritymisessä ei ole havaittu. Sen sijaan muutamilta iäkkäiltä potilailta, jotka saivat 15 minuutin Voltaren-infuusion laskimoon, mitattiin

plasmasta 50 prosenttia suurempia pitoisuuksia kuin nuorilla terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen mittausten perusteella oli odotettavissa.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei voida kerta-annoskinetiikan perusteella osoittaa vaikuttavan aineen kerääntymistä käytettäessä tavallista annosväliä. Kreatiinipuhdistuman ollessa <10 ml/min hydroksimetaboliittien teoreettiset pitoisuudet vakaassa tilassa plasmassa ovat noin neljä kertaa suuremmat kuin normaalihenkilöillä. Kuitenkin metaboliitit lopulta poistuvat sapen kautta.

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti tai dekompensoimaton kirroosi, diklofenaakin kinetiikka ja metabolia ovat samanlaisia kuin potilailla, joilla ei ole 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. Tavanomaisten prekliinisten eläinkokeiden yhteydessä ei ole havaittu viitteitä diklofenaakin mahdollisesta teratogeenisuudesta hiirille, rotille tai kaniineille. Diklofenaakki ei vaikuttanut rottavanhempien hedelmällisyyteen. Lukuun ottamatta hyvin pieniä sikiövaikutuksia emoilte toksisin annoksin, diklofenaakki ei vaikuttanut jälkeläisten pre-, peri- tai postnataaliseen kehitykseen.

Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien diklofenaakki) anto estä ovulaation kaneilla ja hedelmöityneiden munasolujen kiinnittymisen sekä istukan muodostumisen rotilla. Lisäksi tämä johti ductus arteriosuksen enenaikaiseen sulkeutumiseen rotilla. Rottaemolle toksisiin annoksiin liittyi dystokiaa, tiineysajan pidentymistä, heikentynyttä vastasyntyneiden henkiinjäämistä ja hidastunutta sikiöiden kohdunsisäistä kasvua. Diklofenaakin lievät vaikutukset lisääntymisparametreihin, synnytystapahtumaan sekä ductus arteriosuksen sulkeutumiseen ovat tämän tyyppisten prostaglandiinisynteesin estäjien farmakologisia luokkavaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

25 mg enterotabletti:

Dimetyylipolysiloksaanipiidioksiemulsio, hypromelloosi, keltainen rautaoksidi (E172), laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, makrogoli 8000, metakryylihapoetyyliakrylaattikopolymeeri, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni, makrogoliglyserolihydroksistearaatti, talkki, titaanidioksidi (E171), vedetön kolloidinen piidioksidi.

50 mg enterotabletti:

Dimetyylipolysiloksaanipiidioksiemulsio, hypromelloosi, keltainen rautaoksidi (E172), laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, makrogoli 8000, metakryylihapoetyyliakrylaattikopolymeeri, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni, punainen rautaoksidi (E172), makrogoliglyserolihydroksistearaatti, talkki, titaanidioksidi (E171), vedetön kolloidinen piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Säilytä alle 30 °C.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

25 mg enterotabletti:

100 tablettia (PVC/Alu- tai PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkaus).

50 mg enterotabletti:

30 ja 100 tablettia (PVC/Alu- tai PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25 mg: 7442

50 mg: 7906

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25 mg enterotabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.7.1977

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.9.2008

50 mg enterotabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.2.1980

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voltaren 25 mg enterotabletter

Voltaren 50 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Läkemedlet innehåller natrium-[o-[(2,6-diklorofenyl)-amino]-fenyl]-acetat, d.v.s. diklofenaknatrium, som aktiv substans. Varje enterotablett innehåller 25 mg eller 50 mg diklofenaknatrium.

Hjälpämnen med känd effekt

25 mg enterotablett: En tablett innehåller 16 mg laktos (se avsnitt 4.4).

50 mg enterotablett: En tablett innehåller 25 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Tablettens utseende:

25 mg: Gul, rund, Ø 7,2 mm och märkt med CG, BZ.

50 mg: Beige, rund, Ø 8,2 mm och märkt med CG, GT.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit, övriga degenerativa reumatiska sjukdomar, mjukdelsreumatism, posttraumatiska och postoperativa inflammations- och smärttillstånd (även inom odontologi), menstruationssmärter. Som tillägg till specifik behandling vid febersjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen bestäms individuellt. Förekomsten av biverkningar kan minskas genom en behandling med minsta möjliga effektiva dos under kortast möjliga tid som krävs för behandling av symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Rekommenderad initialdos är 100–150 mg per dygn. I lindrigare fall och vid långtidsbehandling är 75–100 mg per dygn i allmänhet tillräckligt.

Dygnsdosen fördelas vanligen på 2–3 deldoser. En tablettbehandling dagtid kan vid behov kompletteras med exempelvis suppositorium om kvällarna för att förebygga nattliga smärter och morgonstelhet. Mängden diklofenak per dygn får sammanlagt vara högst 150 mg.

Den maximala dygnsdosen på 150 mg får inte överskridas.

Vid behandling av menstruationssmärter är dosen 50–150 mg per dygn. Dosen bör utvärderas individuellt. Initialt används en lägre dos (50–100 mg/dygn) som sedan småningom ökas under loppet av flera menstruationscykler till högst 200 mg/dygn. Behandlingen inleds vid de första symtomen och fortsätts i några dagars tid, beroende på symtomens intensitet.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population:

25 mg enterotabletter:

En vanlig dos för barn och ungdomar över 9 år är 0,5–2 mg/kg/dygn (fördelat på 2–3 deldoser) i form av Voltaren 25 mg enterotabletter beroende på symtomens svårighetsgrad.

Vid behandling av juvenil reumatoid artrit kan dosen ökas till maximalt 3 mg/kg/dygn (fördelat på 2–3 deldoser).

En vanlig dos för barn på 35–44 kg (ca 9–11 år) är en Voltaren 25 mg enterotablett tre gånger dagligen, och en vanlig dos för barn och ungdomar på 45–55 kg (ca 12–16 år) är en Voltaren 25 mg enterotablett tre eller fyra gånger dagligen.

En maximal dygnsdos på 100 mg får inte överskridas.

50 mg enterotabletter:

På grund av den stora mängden aktiv substans lämpar sig Voltaren 50 mg enterotabletter inte för barn eller ungdomar under 16 år.

Äldre patienter:

Den initiala dosen behöver i allmänhet inte justeras vid behandling av äldre patienter. Medicinsk försiktighet ska dock iaktas vid doseringen särskilt hos äldre, sköra patienter med låg kroppsvikt (se avsnitt 4.4).

Kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass I) eller betydande kardiovaskulära riskfaktorer:

Patienter med kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass I) eller betydande riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar ska ges diklofenak endast efter noggrant övervägande, och då behandlas med minsta möjliga effektiva dygnsdos under kortast möjliga tid (se avsnitt 4.3).

Njursvikt:

Detta läkemedel är kontraindicerat i samband med svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Inga specifika studier har utförts hos patienter med nedsatt njurfunktion, och därmed kan inga exakta instruktioner för dosjustering ges. Försiktighet bör iaktas vid administrering av Voltaren till patienter med lindrig eller måttlig njursvikt (se avsnitt 4.4).

Leverinsufficiens:

Detta läkemedel är kontraindicerat vid svår leversvikt.

Inga specifika studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion, och därmed kan inga exakta instruktioner för dosjustering ges. Försiktighet bör iaktas vid administrering av Voltaren till patienter med lindrig eller måttlig leversvikt (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med en liten mängd vätska, helst före måltid. Tabletterna ska ej delas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Tidigare blödning eller perforation i magtarmkanalen i samband med bruk av non-steroida antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (NSAID)

- Akut ventrikel-/duodenalsår; blödning eller perforation i samband med sådant; eller tidigare upprepade episoder av ventrikel-/duodenalsår (minst två separata episoder) (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- Sista trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.6)
- Svår njurinsufficiens (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Svår leversvikt
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- I likhet med andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) är diklofenak kontraindicerat för patienter som fått symtom på astma, angioödem, urtikaria eller akut rinit vid intag av acetylsalicylsyra eller andra NSAID (s.k. korsreaktioner med NSAID) (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- Kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass II–IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Förekomsten av biverkningar kan minskas genom att använda minsta möjliga effektiva dos under kortast möjliga tid för att behandla symtomen (se avsnitt 4.2 och varningar gällande gastrointestinala och kardiovaskulära effekter längre fram i texten).

Diklofenak ska inte användas samtidigt med övriga icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (inklusive selektiva COX-2-hämmare, d.v.s. coxiber), eftersom ett samtidigt bruk kan orsaka biverkningar (se avsnitt 4.5).

Patienter med artros ska inte fortgående behandlas med NSAID-läkemedel, utan behandlingen ska avbrytas under perioder då symtomen tillåter detta. En fortgående behandling har misstänkts kunna förvärra slitagprocessen i lederna.

I likhet med andra NSAID kan diklofenak i sällsynta fall orsaka allergiska reaktioner (inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner) också utan tidigare exponering för läkemedlet. På grund av detta ska noggrann läkemedelsanamnes tas av patienterna med avseende på eventuella tidigare överkänslighetsreaktioner. Överkänslighetsreaktionerna kan också eskalera till Kounis syndrom, vilket är en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt. Symtom som tyder på denna reaktion kan utgöras av exempelvis bröstsmärtor i samband med en allergisk reaktion mot diklofenak.

Precis som övriga NSAID, kan Voltaren till följd av sina farmakodynamiska egenskaper maskera tecken på infektion.

Voltaren enterotabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per enterotablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Gastrointestinala effekter

Gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer, varav vissa livshotande, har rapporterats för samtliga NSAID (inklusive diklofenak) oberoende av hur länge behandlingen pågått och såväl med som utan varningssymtom eller tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala biverkningar. Konsekvenserna av dessa biverkningar blir ofta allvarligare hos äldre. Behandlingen med diklofenak ska avbrytas hos patienter som utvecklar gastrointestinal blödning eller sår.

Noggrann medicinsk övervakning och särskild försiktighet är viktigt vid förskrivning av samtliga NSAID-läkemedel (inklusive diklofenak) till patienter med symtom som tyder på gastrointestinala

störningar eller med tidigare symtom som tytt på eventuellt ventrikel-/duodenalsår, blödning eller perforation (se avsnitt 4.8). Risken för gastrointestinala blödningar, sår och perforationer ökar med stigande doser av NSAID och hos patienter som tidigare upplevt blödning eller perforation i magtarmkanalen (se avsnitt 4.3). Äldre patienter har en ökad tendens till biverkningar orsakade av NSAID, och särskilt till gastrointestinala blödningar och perforationer, vilka kan vara livshotande (se avsnitt 4.2). Hos dessa patienter ska behandlingen inledas med minsta tillgängliga läkemedelsdoser. Samtidig behandling med slemhinneskyddande läkemedel, såsom misoprostol eller protonpumpshämmare, bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som samtidigt behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala besvär (se nedan samt avsnitt 4.5).

Patienter med gastrointestinal toxicitet i anamnesen, särskilt äldre, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinala blödningar), och detta särskilt om dessa uppkommer redan tidigt under behandlingen. Patienterna bör varnas för övriga läkemedel som kan öka risken för sår eller blödningar, såsom perorala kortikosteroider, antikoagulantia, selektiva serotoninåterupptagshämmare och trombocytaggregationshämmande medel (t.ex. acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Vid fall av någon sjukdom i magtarmkanalen, såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, ska NSAID användas med försiktighet och patienternas tillstånd följas upp noggrant, eftersom symtomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

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

Leverpåverkan

Patienter med nedsatt leverfunktion bör följas noggrant vid behandling med Voltaren, eftersom tillståndet kan förvärras.

Ett eller flera leverfunktionsvärden kan stiga i samband med behandling med Voltaren. Vid längre tids behandling rekommenderas regelbunden kontroll av leverfunktionen som försiktighetsåtgärd. Om avvikande leverfunktionsvärden kvarstår eller förvärras, samt om tecken på leverpåverkan uppstår eller om andra symtom utvecklas (t.ex. eosinofili, hudutslag) bör behandlingen med Voltaren avbrytas. Hepatit kan uppträda vid användning av diklofenak utan prodromalsymtom.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med hepatisk porfyri, eftersom Voltaren kan orsaka en attack.

Njurpåverkan

Eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandlingar, bör särskild försiktighet iaktas vid behandling med Voltaren hos patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion eller med hypertension i anamnesen. Försiktighet ska också iaktas vid behandling av äldre patienter, vid samtidig behandling med diuretika eller övriga läkemedel som kan ha en betydande inverkan på njurfunktionen, samt hos patienter som förlorat stora extracellulära volymer oavsett orsak t.ex. före eller efter större kirurgiska ingrepp. Se avsnitt 4.3. I dessa fall rekommenderas kontroll av njurfunktionen som en försiktighetsåtgärd. Vid utsättning av behandling återgår tillståndet vanligtvis till hur det var före behandlingen.

Hudbiverkningar

Svåra hudreaktioner, i vissa fall t.o.m. livshotande, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med NSAID-behandling (även med diklofenak) (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen och reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Behandling med diklofenak bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Eftersom NSAID-läkemedel förknippats med vätskeansamling i kroppen och ödem, ska patienter med hypertoni och/eller kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass I) övervakas och instrueras på ett adekvat sätt.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av diklofenak, särskilt i höga doser (150 mg dagligen) och vid långtidsbehandling, kan medföra en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Diklofenak ska ordineras endast efter särskilt övervägande till patienter med betydande kardiovaskulära riskfaktorer (såsom förhöjt blodtryck, hyperlipidemi, *diabetes mellitus*, rökning). Eftersom de kardiovaskulära riskerna förknippade med diklofenak kan öka vid ökande dos eller längre behandlingstid, ska alltid minsta möjliga effektiva dygnsdos användas och ges under kortast möjliga tid. Patienternas behov av symtomlindring och uppnått terapivar ska utvärderas med jämna mellanrum. Motsvarande noggrant övervägande ska också iaktas inför beslut om eventuell behandling till patienter med kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass I).

Patienterna bör vara uppmärksamma på tecken och symtom på allvarliga, akuta arterotrombotiska händelser (t.ex. bröstsmärtor, andnöd, svaghetskänsla, sluddrande tal). Patienterna ska instrueras om att omedelbart uppsöka läkare vid fall av sådana symtom.

Hematologiska effekter

Vid längre tids behandling med Voltaren, precis som med andra NSAID, bör blodstatus kontrolleras.

Diklofenak, liksom andra NSAID, kan temporärt hämma trombocytaggregationen. Patienter med rubbningar i hemostasen bör kontrolleras noggrant.

Astma

Hos patienter med astma, årstidsbunden allergisk rinit, svullnad i nässlemhinnan (t.ex. näspolyper), kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller kronisk infektion i luftvägarna (framförallt om det är förknippat med allergisk rinit-liknande symtom) är reaktioner på NSAID såsom exacerbation av astma (så kallad NSAID-överkänslighet/NSAID-utlöst astma), Quinckes ödem och urtikaria vanligare än hos andra patienter. Följaktligen rekommenderas särskild försiktighet vid behandling av dessa patienter (första hjälpen-beredskap för akuta händelser). Detta gäller även för patienter som är allergiska mot andra substanser, t.ex. patienter som tidigare upplevt hudreaktioner, pruritus eller urtikaria.

Äldre patienter

Försiktighet ska iaktas vid behandling av äldre patienter; särskilt sköra patienter med låg kroppsvikt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande information om interaktioner inkluderar dem som observerats vid användning av Voltaren enterotabletter och/eller andra läkemedelsformer av diklofenak.

CYP2C9-hämmare: Försiktighet ska iaktas vid samtidig förskrivning av diklofenak och CYP2C9-hämmare (såsom vorikonazol och sulfapyrazon), eftersom detta kan leda till en betydande ökning av diklofenakhalten i plasma och exponeringen för diklofenak.

Inducerare av CYP2C9: Försiktighet ska iaktas vid samtidig förskrivning av diklofenak och läkemedel som inducerar CYP2C9 (t.ex. rifampicin), eftersom detta kan leda till en betydande minskning av diklofenakhalten i plasma och exponeringen för diklofenak.

Litium: Vid samtidig användning kan diklofenak öka koncentrationen av litium i plasma. Kontroll av litiumhalten i serum rekommenderas.

Digoxin: Vid samtidig användning kan diklofenak öka koncentrationen av digoxin i plasma. Kontroll av digoxinhalten i serum rekommenderas.

Diuretika och blodtryckssänkande medel: Ett samtidigt bruk av diklofenak och diuretika eller övriga antihypertensiva medel (t.ex. betablockerare, ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister) kan minska den blodtryckssänkande effekten hos de sistnämnda. Därför bör kombinationen ges med försiktighet och patienter, speciellt äldre, bör få sitt blodtryck kontrollerat regelbundet. Patienterna ska hållas välhydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas då kombinationsbehandling initieras samt regelbundet därefter - särskilt vid behandling med diuretika, ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister p.g.a. den ökade risken för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Liksom övriga NSAID, kan också diklofenak öka nefrotoxiciteten hos ciklosporin till följd av sin inverkan på prostaglandinerna i njurarna. Diklofenak bör därför ges i lägre dos än till patienter som inte använder ciklosporin.

Läkemedel som orsakar hyperkalemi: Samtidig behandling med kaliumsparande diuretika, ciklosporin, takrolimus eller trimetoprim kan leda till en ökad kaliumhalt i serum. En sådan kombination kräver därför regelbundna kontroller (se avsnitt 4.4).

Kinolonantibiotika: Enstaka rapporter har förekommit där kramper kan ha orsakats till följd av samtidig användning av kinoloner och NSAID.

Övriga NSAID-läkemedel och kortikosteroider: Samtidig användning av diklofenak och andra systemiska NSAID-läkemedel eller kortikosteroider kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel: NSAID kan öka effekten av antikoagulantia (såsom warfarin) och trombocyttaggregationshämmande medel samt den blödningsrisk som är förknippad med dessa (se avsnitt 4.4). Även om kliniska undersökningar inte visat tecken på att diklofenak kunde påverka effekten av antikoagulantia, finns det rapporter om ökad blödningsrisk hos patienter som fått diklofenak och antikoagulantia samtidigt. En noggrann övervakning av dessa patienter rekommenderas därför.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4).

Antidiabetika: Diklofenak har inte konstaterats inverka på effekten av perorala antidiabetika i kliniska studier. Enstaka rapporter har om hypo- och hyperglykemiska effekter som krävt dosjustering av antidiabetika har dock förekommit under samtidig behandling med diklofenak. Följaktligen rekommenderas kontroll av blodglukosnivån som en försiktighetsåtgärd vid samtidig behandling. Enstaka fall av metabol acidosis har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med diklofenak och metformin, särskilt hos patienter med njurinsufficiens.

Fenytoin: Vid samtidig användning av fenytoin och diklofenak rekommenderas att plasmakoncentrationen för fenytoin kontrolleras, då en ökad exponering för fenytoin är att vänta.

Metotrexat: Diklofenak kan hämma tubulär renal clearance av metotrexat och därigenom öka metotrexatkoncentrationen. Försiktighet rekommenderas om NSAID, inklusive diklofenak, tas mindre än 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat, eftersom metotrexathalten i blodet kan bli förhöjd och risken för toxicitet kan öka.

Kolestipol och kolestyramin: Dessa läkemedel kan såväl fördröja eller minska absorptionen av diklofenak. Diklofenak bör därför helst administreras minst 1 timme före eller 4 - 6 timmar efter administrering av kolestipol/kolestyramin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data gällande användning av diklofenak till gravida kvinnor är ofullständiga. 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 hjärtmissbildning och gastroschisis efter användning av 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 längre behandlingstid. Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt ökad embryo/fetal död. Ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av en graviditet ska diklofenak användas endast då det är absolut nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av en graviditet, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under tredje trimestern av en graviditet kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (alltför tidig slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Vid graviditetens slut kan prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och fostret för:

- en trombocyttaggregationshämmande effekt och möjlig förlängning av blödningstiden, vilket kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- en hämning av uteruskontraktionerna, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående fakta medför att diklofenak är kontraindicerat under den tredje trimestern av en graviditet.

Amning

Diklofenak utsöndras i bröstmjölk i små mängder. För att undvika biverkningar hos barnet ska Voltaren inte administreras under amning.

Fertilitet

Liksom andra NSAID-läkemedel, kan diklofenak försämra fertiliteten hos kvinnor och läkemedlet rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning bör avbrytande av eventuell diklofenakbehandling övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever synstörningar, yrsel, vertigo, dåsighet eller annan CNS-påverkan (se avsnitt 4.8) vid behandling med diklofenak bör undvika bilkörning och att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar

De biverkningar som presenteras i tabell 1 baserar sig på rapporter från kliniska studier och efter marknadsintroduktion samt i litteratur, och de är grupperade enligt MedDRAs organsystem. Inom varje organsystemklass anges biverkningarna enligt frekvens, och inom varje frekvensgrupp i fallande allvarlighetsgrad. Biverkningsfrekvenserna är klassificerade enligt följande (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Hjärta och blodkärl

Ödem, blodtrycksökning och hjärtsvikt har rapporterats i samband med bruk av NSAID-läkemedel.

På basen av kliniska studier och epidemiologiska data kan speciellt höga diklofenakdoser (150 mg/dygn) och ett långvarigt bruk vara förknippade med en lätt ökad risk för arteriella tromboser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Magtarmkanalen

De allra vanligaste biverkningarna rör magtarmkanalen. Sår (ulcus), perforationer och blödningar i magtarmkanalen kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande; särskilt då hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, buksmärtor, melena, hematemes, ulcerativ stomatit och kolit eller förvärrad Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter bruk av läkemedlet. Gastrit har konstaterats i sällsynta fall.

Tabell 1

I följande tabell presenteras biverkningar rapporterade med Voltaren enterotabletter och/eller övriga läkemedelsformer av diklofenak såväl i samband med kortare som mer långvarig användning.

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta:	Trombocytopeni, leukopeni, anemi (inklusive hemolytisk anemi och aplastisk anemi), agranulocytos
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (inklusive blodtrycksfall och chock)
Mycket sällsynta:	Angioödem (inklusive ansiktssvullnad)
Psykiska störningar	
Mycket sällsynta:	Desorientering, depression, mardrömmar, sömnlöshet, irritabilitet, psykotiska störningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Sällsynta:	Dåsighet
Mycket sällsynta:	Parestesier, försämrat minne, kramper, ångest, tremor, aseptisk meningit, smakstörningar (dysgeusi), cerebrovasculära händelser
Ögon	
Mycket sällsynta:	Synnedstättning, dimsyn, diplopi
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo
Mycket sällsynta:	Tinnitus, hörselnedsättning
Hjärtat	
Mindre vanliga*:	Hjärtinfarkt, hjärtinsufficiens, palpitationer, bröstsmärtor
Ingen känd frekvens:	Kounis syndrom
Blodkärl	
Mycket sällsynta:	Hypertoni, vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynta:	Astma, dyspné
Mycket sällsynta:	Pneumonit
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärtor, flatulens, minskad aptit
Sällsynta:	Gastrit, gastrointestinala blödningar, hematemes, melena, blodig diarré och sår i magtarmkanalen (eventuellt med blödning, förträngning eller perforation i magtarmkanalen, som kan leda till bukhinneinflammation)
Mycket sällsynta:	Kolit (inklusive hemorragisk kolit, ischemisk kolit)

	och ulcerös kolit eller förvärrad Crohns sjukdom), förstoppning, stomatit (inklusive ulcerativ stomatit), glossit, esofagusstörningar, tarmobstruktion och pankreatit
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Förhöjda transaminasvärden
Sällsynta:	Hepatit, gulsot, leverstörningar
Mycket sällsynta:	Fulminant hepatit, levernekros, leverinsufficiens
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Hudutslag
Sällsynta:	Urtikaria
Mycket sällsynta:	Eksem, erytem, <i>erythema multiforme</i> , hudreaktioner med blåsbildning såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), exfoliativ dermatit, håravfall, ljusöverkänslighetsreaktioner, purpura, Henoch-Schönleins purpura, klåda
Njurar och urinvägar	
Mycket sällsynta:	Akut njurskada (njurinsufficiens), hematuri och proteinuri, nefrotiskt syndrom, tubulointerstitial nefrit, renal papillär nekros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Sällsynta:	Odem

* Den beräknade förekomsten är främst baserad på data från långvarig behandling med höga doser (150 mg/dygn).

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns ingen typisk klinisk bild vid överdosering av diklofenak. En överdosering kan ge symtom som kräkningar, gastrointestinala blödningar, diarré, yrsel, tinnitus och kramper. Vid kraftig förgiftning finns risk för akut njursvikt och leverskada.

Terapeutiska åtgärder

Behandlingen vid akut förgiftning består huvudsakligen av understödande åtgärder och symtomatisk behandling mot komplikationer, såsom hypotension, njursvikt, kramper, gastrointestinala störningar och andningsdepression.

Särskilda åtgärder såsom forcerad diures, dialys och hemoperfusion är troligtvis inte till någon hjälp vid eliminering av NSAID, vilket beror på en hög proteinbindningsgrad och omfattande metabolism.

Aktivt kol kan övervägas vid intag av en möjlig toxisk överdos, och magtömning (t.ex. kräkning, magsköljning) kan övervägas efter intag av en möjlig livshotande överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel; Ättiksyra derivat och närbesläktade substanser

ATC-kod: M01AB05

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Voltaren, diklofenak, är en icke-steroid substans med antireumatiska, antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper. Hämmning av prostaglandinsyntesen har experimentellt visats utgöra en viktig del av verkningsmekanismen. Prostaglandinerna spelar en huvudsaklig roll vid uppkomsten av inflammation, smärta och feber.

In vitro-studier har visat att diklofenak inte hämmar biosyntesen av proteoglykaner i brosk vid halter som motsvarar dem som uppkommer vid kliniskt bruk.

Farmakodynamisk effekt

Vid reumatiska sjukdomar lindrar diklofenak symtom som smärta i vila och rörelse, morgonstelhet och ledsvullnad, samt ger en förbättring av patientens funktionsförmåga.

Vid posttraumatiska och postoperativa inflammatoriska tillstånd ger diklofenak snabb lindring av smärta såväl i vila som i rörelse. Dessutom minskar läkemedlet inflammationsorsakat ödem och sårsvullnad.

Diklofenak har även konstaterats ha en tydlig analgetisk effekt vid måttliga och svåra icke-reumatiska smärttillstånd. Vid dysmenorré lindrar diklofenak smärta och reducerar blödningsmängden.

Voltaren vid behandling av barnreumatism

Den kliniska erfarenheten gällande användning av diklofenak vid behandling av reumatism hos barn och ungdomar är begränsad. I en randomiserad, dubbelblind, 2-veckors studie med parallella grupper som utfördes på barn i åldrarna 3 - 15 år med reumatism, jämfördes effekten och säkerheten av en daglig dos diklofenak på 2 - 3 mg/kg kroppsvikt mot acetylsalicylsyra 50 - 100 mg/kg kroppsvikt/dag och mot placebo. 15 patienter ingick i varje grupp. Sammantaget visade 11 av 15 diklofenakpatienter, 6 av 12 acetylsalicylsyrpatienter och 4 av 15 placebopatienter en statistiskt signifikant förbättring ($p < 0,05$). Antalet ömma leder minskade med både diklofenak och acetylsalicylsyra, men ökade med placebo.

I en annan randomiserad, dubbelblind, 6-veckors studie med parallella grupper som utfördes på barn i åldrarna 4 - 15 år med reumatism, var effekten av diklofenak (daglig dos på 2 - 3 mg/kg kroppsvikt, $n = 22$) jämförbar med effekten av indometacin (daglig dos 2 - 3 mg/kg kroppsvikt, $n = 23$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Diklofenak absorberas snabbt och fullständigt från enterotabletten efter ventrikelpassage. Trots att upptaget är snabbt, kan tiden till effekt fördröjas på grund av enterodrageringen.

Maximal koncentration i plasma (i medeltal 1,5 µg/ml, d.v.s. 5 µmol/l) uppnås cirka 2 timmar efter intag av en enterotablett på 50 mg.

Efter intag av en tablett i samband med eller efter en måltid är passagen genom magtarmkanalen långsammare än om tablettens intas före en måltid, men mängden absorberat diklofenak förblir densamma.

Eftersom ungefär hälften av den aktiva substansen genomgår första passage-metabolism i levern, kommer AUC efter oral eller rektal administrering att stanna på endast ca hälften av AUC efter en lika stor parenteral dos.

Diklofenaks farmakokinetik förändras inte vid upprepad dosering. Läkemedlet ackumuleras ej, under förutsättning att rekommenderade doseringsintervall iakttas.

Uppmätta läkemedelshalter i plasma hos barn motsvarar dem hos vuxna vid bruk av ekvivalenta doser (mg/kg).

Distribution

Diklofenak binds nästan fullständigt (99,7 %) till proteinerna i plasma; främst till albumin (99,4 %). Den kalkylerade distributionsvolymen är 0,12 – 0,17 l/kg.

Diklofenak distribueras till synovialvätska, i vilken maximala koncentrationer uppnås då 2 - 4 timmar passerat efter uppnådd maximal plasmakoncentration. Den uppenbara halveringstiden för eliminationsfasen i synovialvätska är 3 - 6 timmar. Då två timmar förflutit efter att maximal koncentration i plasma uppnåtts, är koncentrationen av aktiv substans redan högre i synovialvätskan än i plasma; och förblir så i 12 timmars tid.

Små halter av diklofenak (100 ng/ml) har uppmätts i bröstmjölken hos en ammande kvinna. Den mängd läkemedel barnet som amrades fick i sig via bröstmjölken uppskattades vara 0,03 mg/kg/dygn.

Metabolism

Diklofenak metaboliseras delvis genom direkt glukuronidering av den intakta molekylen, men främst genom enkla och multipla hydroxylerings- och metoxyleringsreaktioner, vilka resulterar i flera olika fenoliska metaboliter (3-hydroxi-, 4-hydroxi-, 5-hydroxi-, 4,5-hydroxi- och 3-hydroxi-4-metoxidiklofenak), av vilka de flesta omvandlas till glukuronidkonjugat. Två av dessa fenoliska metaboliter är biologiskt aktiva, men dock i en mycket mindre utsträckning än diklofenak.

Eliminering

Den totala systemiska clearancen av diklofenak i plasma är 263 ± 56 ml/min (medeltal \pm SD). Halveringstiden för terminalfasen i plasma är 1 - 2 timmar. Halveringstiderna för fyra metaboliter (inklusive två aktiva metaboliter) i plasma är också korta; 1 - 3 timmar. Halveringstiden för en specifik metabolit, 3-hydroxi-4-metoxidiklofenak, är betydligt längre. Denna metabolit är dock praktiskt taget inaktiv.

Ungefär 60 % av den administrerade dosen utsöndras via urinen i form av diklofenaks glukuronidmetabolit och som övriga metaboliter, varav största delen även i glukuronidformat. Mindre än 1 % utsöndras som oförändrad substans. Resten av dosen elimineras som metaboliter via gallan i faeces.

Linjäritet/icke-linjäritet

Mängden absorberat läkemedel står i direkt förhållande till administrerad dos.

Särskilda patientgrupper

Ingen inverkan av patientens ålder på absorption, metabolism eller utsöndring av diklofenak har observerats. Däremot har 50 % högre koncentrationer i plasma konstaterats hos en mindre mängd äldre patienter då Voltaren administrerades som intravenös infusion över 15 minuter i jämförelse mot vad som förväntats på basen av halter uppmätta hos friska, frivilliga unga vuxna.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan ingen ackumulation vid bruk av normala dosintervall bevisas på basen av endoskinetik. Vid kreatininclearance på mindre än 10 ml/min är de teoretiska plasmanivåerna av metaboliterna vid steady state ca 4 gånger så höga som hos friska personer. Metaboliterna utsöndras slutligen via gallan.

Hos patienter med kronisk hepatit eller icke-kompenserad cirros är kinetiken och metabolismen av diklofenak densamma som hos patienter utan leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data från toxicitetsstudier gällande akut toxicitet och toxicitet vid upprepad dosering samt studier avseende gentoxicitet, mutagenicitet och karcinogenicitet visar inte på några särskilda risker för människa vid terapeutiska dosnivåer. Gångse prekliniska djurstudier har inte visat tecken på möjlig teratogenicitet hos möss, råttor eller kaniner. Diklofenak inverkade inte heller på fertiliteten hos råttor. Utöver en mycket liten inverkan på fostren vid doser som uppvisade maternell toxicitet, inverkade diklofenak inte på den pre-, peri- eller postnatale utvecklingen hos avkomman.

Icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (inklusive diklofenak) har förhindrat ovulation hos kanin och implantation av befruktade ägg samt utveckling av moderkaka hos råttor. Dessutom har en för tidig slutning av *ductus arteriosus* konstaterats hos råttor. Hos dräktiga råttor var toxiska doser förknippade med dystoki, förlängd dräktighetstid, försämrad överlevnad hos nyfödda och fördröjd tillväxt hos fostren i livmodern. De lindriga effekterna av diklofenak på fertilitetsparametrar, förlossning och slutning av *ductus arteriosus* är farmakologiska klasseffekter hos denna typ av prostaglandinsynteshämmande medel (se avsnitt 4.3 och 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

25 mg enterotablett:

Dimetylpolysiloxankiseldioxidemulsion, hypromellos, gul järnoxid (E172), laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, makrogol 8000, metakrylsyra-etylakrylatkopolymer, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), povidon, makrogolglycerolhydroxistearat, talk, titandioxid (E171), vattenfri kolloidal kiseldioxid.

50 mg enterotablett:

Dimetylpolysiloxankiseldioxidemulsion, hypromellos, gul järnoxid (E172), laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, makrogol 8000, metakrylsyra-etylakrylatkopolymer, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), povidon, röd järnoxid (E172), makrogolglycerolhydroxistearat, talk, titandioxid (E171), vattenfri kolloidal kiseldioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg enterotablett:

100 tabletter (i PVC/Al eller PVC/PE/PVDC/Al blister).

50 mg enterotablett:

30 och 100 tabletter (i PVC/Al eller PVC/PE/PVDC/Al blister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfruvägen 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 7442

50 mg: 7906

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25 mg enterotablett:

Datum för det första godkännandet: 27.7.1977

Datum för den senaste förnyelsen: 1.9.2008

50 mg enterotablett:

Datum för det första godkännandet: 6.2.1980

Datum för den senaste förnyelsen: 1.9.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.8.2020