

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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 50 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Valmisteen kuvaus.

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

Suosittelun 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 diklofenaakkia 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:*

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 lyhimmän 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 episodia) (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
- Tunnettu 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).

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

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, myös diklofenaakin käytön yhteydessä voi ilman aikaisempaa lääkkeitä harvoin esiintyä allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot. Tämän vuoksi on syytä hankkia potilaalta tarkka lääkeanamneesi aikaisempien yliherkkyyksireaktioiden selvittämiseksi. Yliherkkyyksireaktiot 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 ja sen vuoksi niitä ei suositella potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

### **Vaikutukset ruoansulatuselimistöön**

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki mukaan lukien, käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin sairastetuista vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista. Tällaisten reaktioiden seuraukset ovat yleensä vakavampia iäkkäillä kuin nuorilla potilailla. Jos ilmenee ruoansulatuskanavan 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). Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3). Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan 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 asetyylisalisylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan 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 verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisylihapo) (ks. kohta 4.5).

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen ja tilannetta seurattava huolellisesti potilailla, joilla on jokin ruoansulatuskanavan 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 diklofenaakkia 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 lyhimmän 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 polyyppeja), 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.

### **Äkkäät potilaat**

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa äkkäitä 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 määräajoin. Potilaiden pitää saada riittävästi nestettä ja harkinnan mukaan tarkkailla munuaisten toimintaa yhteislääkityksen aloittamisen jälkeen ja määräaikaaisesti 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 diklofenaakkia 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 diklofenaakkia 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 diklofenaakkia samaan aikaan kuin metformiinia, erityisesti jos heillä on ollut taustalla munuaisten vajaatoimintaa.

*Fenytoiini:* jos fenytoiinia käytetään samanaikaisesti diklofenaakin kanssa, suositellaan fenytoiinin plasmapitoisuuksien seuranta, koska fenytoiinialtistuksen 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 edistää tai hidastaa diklofenaakin imeytymistä. Diklofenaakkia olisi siksi mieluiten otettava vähintään tunti ennen tai 4–6 tuntia kolestipolin/kolestyramiinin jälkeen.

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime t y s**

### **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 pitäisi käyttää ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää diklofenaakkia, tulisi käyttää 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:

- verihutaleiden 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 kulkeutuu äidinmaitoon pieninä määrinä. Sen vuoksi Voltarenia ei tule antaa imetyksen aikana lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten välttämiseksi.

### **Hedelmällisyys**

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

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

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 sisällä vakavuutensa mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti (CIOMS III:n mukaisesti): hyvin yleinen ( $> 1/10$ ), 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 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).

#### Ruansulatuskanava:

Yleisimmoin havaittu haittavaikutukset liittyvät ruansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruansulatuskanavan 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.

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin harvinainen:	Trombosytopenia, leukopenia, anemia

	(hemolyyttinen anemia ja aplastinen anemia mukaan lukien), agranulosytoosi
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen:	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot (verenpaineen lasku ja shokki mukaan lukien)
Hyvin harvinainen:	Angioedeema (kasvojen turvotus mukaan lukien)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Hyvin harvinainen	Desorientaatio, depressio, painajaiset, unettomuus, ärtyisyys, psykoottiset häiriöt.
<b>Hermosto</b>	
Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Harvinainen:	Uneliaisuus
Hyvin harvinainen:	Parestesiat, muistin heikkeneminen, kouristukset, tuskaisuus, vapina, aseptinen meningiitti, makuaistin häiriöt, aivoverenkierron häiriöt
<b>Silmät</b>	
Hyvin harvinainen:	Näön heikkeneminen, näön hämärtyminen, diplopia
<b>Kuulo- ja tasapainoelin</b>	
Yleinen:	Huimaus
Hyvin harvinainen:	Korvien soiminen, kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen*:	Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, palpitaatiot, rintakipu
Tuntematon:	Kounisin oireyhtymä
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin harvinainen:	Verenpaineen nousu, vaskuliitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Harvinainen:	Astma, dyspnea
Hyvin harvinainen:	Pneumoniitti
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakipu, ilmavaivat, heikentynyt ruokahalu
Harvinainen:	Gastriitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto, verioksenukset, mustat veriulosteet, verinen ripuli sekä ruoansulatuskanavan haava, johon voi liittyä verenvuotoa tai puhkeama
Hyvin harvinainen	Koliitti (mukaan lukien hemorraginen koliitti ja haavaisen paksusuolentulehduksen tai Crohnin taudin paheneminen), ummetus, suutulehdus (mukaan lukien haavainen suutulehdus), kielitulehdus, ruokatorven häiriöt, suolitukokset ja pankreatiitti
Tuntematon	Iskeeminen koliitti
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen:	Kohonneet transaminaasiarvot
Harvinainen:	Hepatiitti, keltaisuus, maksan häiriöt
Hyvin harvinainen:	Fulminantti hepatiitti, maksan nekroosi, maksan vajaatoiminta
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
Yleinen:	Ihottuma
Harvinainen:	Urtikaria
Hyvin harvinainen:	Ekseema, eryteema, erythema multiforme, rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi



	(Lyellin oireyhtymä), eksfoliativinen dermatiitti, hiustenlähtö, valoherkkyysreaktiot, purppura, Henoch-Schönleinin purppura, kutina
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Hyvin harvinainen:	Akuutti munuaisvaurio (munuaisten vajaatoiminta), hematuria ja proteinuria, nefroottinen syndrooma, tubulointerstiaalinen nefriitti, munuaisten papillaarinen nekroosi
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
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-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  
FI-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 hengityksellinen depressio.

Erityishoitomuodot kuten pakotettu diureesi, dialyysi tai hemoperfuusio eivät todennäköisesti auta tulehduskipulääkkeiden eliminoimisessa, mikä johtuu näiden aineiden voimakkaasta proteiiniin 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:

### **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.

### **Farmakodynaaminen vaikutus**

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 asetyylisalisylihappoon (50–100 mg/painokilo/vrk) ja lumelääkkeeseen. Jokaiseen ryhmään otettiin 15 potilasta. Kokonaisarviointissa yhdellätoista diklofenaakkia saaneella potilaalla 15:sta, kuudella asetyylisalisylihappoa 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 asetyylisalisylihappohoitoa 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 Farmakokinetiikka**

### **Imeytyminen**

Enterotablettien kuljettua mahalaukun läpi diklofenaakki imeytyy niistä nopeasti ja täydellisesti. Vaikka imeytyminen on nopeaa, tabletin enteropäällysteen 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 antotavalla 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/metabolio**

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  $263 \pm 56$  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.

### **Erityispotilasryhmät**

Potilaan iästä johtuvia eroja imeytymisessä, metaboliassa ja eritymisessä ei ole havaittu. Sen sijaan muutamilta iäkkäiltä potilailta, jotka saivat 15 minuutin Voltaren-infusion 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. Kreatiniinipuhdistuman 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 metabolio 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 annostasoilla. 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 esti ovulaation kaneilla ja hedelmöityneiden munasolujen kiinnittymisen sekä istukan muodostumisen rotilla. Lisäksi tämä johti ductus arteriosuksen ennenaikaiseen 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**

Dimetyylipolysiloksaanipiidioksidiemulsio, hypromelloosi, keltainen rautaoksidi (E 172), laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, makrogoli 8000, metakryylihapoetyyliakrylaattikopolymeeri, mikrokiteinen selluloosa, natriumtarkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni, punainen rautaoksidi (E 172), makrogoliglyserolihydroksistearaatti, talkki, titaanioksidi (E 171), 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**

30, 100 (PVC/Alu- tai PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkaus)

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

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

7906

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

6.2.1980 / 1.9.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.8.2019