

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Motifene® Dual 75 mg depotkapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumdiklofenaakki 75 mg

Vaikuttavasta aineesta 25 mg on mahahapon kestävässä ja 50 mg hitaasti vapautuvassa muodossa.

Täydellinen apuaineluettelo: ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli.

Depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, jotka sisältävät sekä mahahapon kestäviä enterorakeita että lääkeainetta hitaasti vapauttavia rakeita.

Valmisteen kuvaus. Sininen/läpinäkyvä kapseli, jossa merkintä ”D 75 M”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Akuutti artriitti.

Krooniset artritit erityisesti nivelreuma, selkärankareuma, degeneratiiviset reumamuodot, pehmytosareuma, posttraumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus- ja kiputilat, dysmenorrea.

4.2. Annostus ja antotapa

Suosittelava vuorokausiannos on 75–150 mg sairauden vaikeusasteesta riippuen. Tavallinen annos aikuisille on 1 kapseli kerran päivässä. Tarvittaessa annos voidaan nostaa 1 kapseliin 2 kertaa päivässä. Tapauksissa, joissa sairauden oireet ovat erityisen vaikeita aamuisin, kahden kapselin vuorokausiannos voidaan ottaa lyhyen aikaa kerta-annoksena.

Kapselit tulee niellä runsaan nestemäärän kera. Niitä ei tule pureskella.

Aterian jälkeen otettuna, vaikuttavan aineen imeytyminen kapseleista saattaa hidastua. Tästä syystä akuuteissa kiputiloissa Motifene Dual- depotkapselit tulee ottaa ennen ateriaa.

Hoidon kesto riippuu indikaatiosta.

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

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Aivoverisuoniston tai muu aktiivinen verenvuoto.
- Vaikea-asteinen maksan toimintahäiriö tai munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV), iskeminen sydänsairaus,

- ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) tavoin diklofenaakin käyttö on myös vasta-aiheista sellaisilla potilailla, joille asetyylisalisyylihapon tai muiden NSAID-lääkkeiden tiedetään aiheuttavan astmakohtauksia, urtikariaa tai akuuttia riniittiä

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuselimistön turvallisuus:

Diklofenaakin ja muiden systeemisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden (COX-2-spesifiset estäjät mukaan lukien) yhteiskäyttöä olisi vältettävä, sillä osoitusta synergistisistä eduista ei ole, ja yhteiskäyttöön voi liittyä additiivisten haittavaikutusten riski.

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

Iäkkäät potilaat:

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Etenkin heikkokuntoisten tai kovin pienipainoisten iäkkäiden potilaiden hoidossa on suositeltavaa käyttää pienintä tehokasta annosta.

Allergiset reaktiot:

Kuten muidenkin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa, voi diklofenaakin käytön yhteydessä harvoissa tapauksissa ilmetä allergisia reaktioita (myös anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita) ilman aikaisempaa altistumista tälle lääkeaineelle (ks. lisäksi ”Muuta huomioitavaa”; yliherkkyyttä, astmaa, allergista nuhaa ym. koskevaa kappaletta). Yliherkkyydsreaktiot 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.

Mahdolliset taustalla olevat infektiot:

Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tavoin diklofenaakki saattaa farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi peittää mahdollisen infektion oireet ja muut merkit. Potilasta on siksi kehotettava menemään lääkäriin heti infektiioon viittaavien oireiden ilmaantuessa tai näiden pahentuessa diklofenaakkihoidon aikana.

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan haava, johon on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä (eli ASAa/ns. aspiriinia) 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 verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeitä, 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 asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Motifene Dual 75 mg depotkapseleiden käyttö.

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

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti.

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

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.

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Motifene Dual 75 mg -depotkapseleiden käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Vaikutukset maksaan:

Hoidon aloittamisessa potilaalle, jolla on maksan toimintahäiriö, on ehdottoman tärkeää noudattaa varovaisuutta, koska diklofenaakkihoito saattaa pahentaa heidän sairauttaan. Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, diklofenaakki mukaan lukien, saattavat suurentaa yhden tai useamman maksan entsyymi-arvon. Jos diklofenaakkia käytetään pitkään tai toistuvasti, maksan toimintaa on varotoimena seurattava säännöllisesti. Mikäli diklofenaakin käytön yhteydessä todetaan pysyvästi huonontuneita maksan toimintakoe-arvoja, jos poikkeavat toimintakokeiden arvot heikkenevät entisestään, jos potilaalla ilmenee kliinisiä oireita tai merkkejä maksasairaudesta, tai jos muita oireita ilmaantuu (kuten eosinofiliaa, ihottumaa), on diklofenaakin käyttö keskeytettävä. Lisäksi on huomioitava, että hepatiitti saattaa ilmaantua ilman ennako-oireita diklofenaakkihoidon yhteydessä.

Varovaisuuteen on syytä, jos diklofenaakkia määrätään maksaporfyriaa sairastaville potilaille, sillä tämän lääkkeen käyttö saattaa johtaa akuuttiin porfyriakohtaukseen.

Muuta huomioitavaa:

Diklofenaakkia saa antaa vain, kun riskien ja hyötyjen suhde on arvioitu tarkkaan:

- jos potilaalla on synnynnäinen porfyriinimetabolian vajaatoiminta (esim. akuutti intermittoiva porfyria)
- jos potilaalla on SLE-tauti (systeminen lupus erythematosus) tai sekamuotoinen

sidekudossairaus (ks. kohta 4.8).

Lääkärin erityisen tarkka seuranta on tarpeen:

- munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla
- maksan toimintahäiriöiden yhteydessä
- välittömästi suuren leikkauksen jälkeen

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (kuten anafylaktinen sokki) on havaittu hyvin harvoin. Hoito on lopetettava diklofenaakin ottamisen jälkeen ilmaantuvien ensimmäisten yliherkkyysoireiden ilmaantuessa. Hoitoalan ammattilaisen on aloitettava oireisiin asianmukaiset hoitotoimenpiteet.

Astmaa, kausiluonteista allergista nuhaa, nenän limakalvojen turpoamista (eli nenäpolyyppejä), kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta tai kroonisia hengitystieinfektioita (etenkin, jos näihin liittyy allergista nuhaa muistuttavia oireita) sairastavilla potilailla ilmenee tavallista useammin NSAID-lääkitykseen liittyviä reaktioita, kuten astman pahenemista (eli kipulääkeintoleranssia/kipulääkkeiden aiheuttamaa astmaa), Quincken edeemaa ja urtikariaa. Erityiseen varovaisuuteen on siksi syytä hoidettaessa tällaisia potilaita (ensiaputarpeet hätätilanteita varten on pidettävä saatavilla). Tämä varoitus koskee myös potilaita, jotka ovat allergisia muille aineille (eli, jotka esim. saavat ihoreaktioita, kutinaa tai urtikariaa muista aineista).

Diklofenaakin (kuten muidenkin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden) pitkäaikaisen käytön yhteydessä suositellaan veren kuvan seuranta. Muiden NSAID-lääkkeiden tavoin diklofenaakki saattaa tilapäisesti estää trombosyyttiaggregaatiota. Potilaan tilaa on siksi seurattava tarkoin, jos hänellä on jokin verenvuodon tyrehtymiseen liittyvä häiriö.

NSAID-lääkkeiden (diklofenaakki mukaan lukien) käytön yhteydessä on raportoitu nesteen kertymistä elimistöön sekä turvotuksia, joten erityiseen varovaisuuteen on siksi syytä hoidettaessa potilaita, joiden sydämen tai munuaisten toiminta on heikentynyt, joiden anamneesissa on hypertensio, jotka ovat jo vähän iäkkäämpiä, jotka saavat samanaikaista diureettihoitoa tai muuta, merkittävällä tavalla munuaisten toimintaan vaikuttavaa lääkettä, sekä potilailla, joilla on merkittävä ekstrasellulaarisen nesteen vaje (esim. ennen tai jälkeen suurehkon leikkauksen - ks. kohta 4.3). Näissä tapauksissa suositellaan varoimenpiteenä munuaisten toiminnan seuranta. Tilanne korjaantuu yleensä diklofenaakkihoitoa edeltävälle tasolle diklofenaakkihoidon keskeyttämisen myötä.

Kipulääkkeiden pitkäkestoisen käytön aikana voi ilmaantua päänsärkyä, jota ei saa hoitaa suurentamalla lääkemannosta.

Kipulääkkeiden tottumuskäyttö, etenkin jos käytetään yhdistelmänä useita analgeettisia vaikuttavia aineita, saattaa yleisesti ottaen aiheuttaa pitkäaikaisen munuaisvaurion, johon liittyy munuaisten vajaatoiminnan vaara (analgesianefropatia).

Tulehduskipulääkkeiden ja alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa vaikuttavasta aineesta aiheutuvia haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavaan tai keskushermostoon kohdistuvia vaikutuksia.

Naisten hedelmällisyys, ks. kohta 4.6.

Natrium

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut tulehduskipulääkkeet, salisylaattit mukaan lukien:

Useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien ja verenvuodon vaaraa synergistisen vaikutuksensa vuoksi. Diklofenaakin ja muiden

tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.4).

Digoksiini, fenytoiini, litium:

Diklofenaakin ja digoksiinin, fenytoiinin tai litiumin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuutta veressä. Seerumin litiumpitoisuuksien, digoksiini- ja fenytoiinipitoisuuksien seuranta suositellaan.

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet:

Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tavoin diklofenaakin samanaikainen käyttö diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden (esim. beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin, eli ACE:n, estäjät) kanssa saattaa heikentää näiden lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Näin ollen tällaisten yhdistelmien käytössä on syytä erityiseen varovaisuuteen, ja potilaiden (etenkin jo vähän iäkkäämpien) verenpainetta on seurattava säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Lisäksi on huolehdittava potilaiden riittävästä nesteytyksestä, ja munuaistoiminnan seuranta hoidon aloittamisen yhteydessä sekä määrävälein hoidon aikana on harkittava (etenkin diureettien tai ACE:n estäjien käytön yhteydessä, sillä tällöin on olemassa tavallista suurempi munuaistoksisuuden riski).

ACE:n estäjien/angiotensiini II-antagonistien samanaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa tiedetään voivan johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Tällaista yhdistelmää tulisi siksi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Motifene Dual- depotkapselien ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö saattaa johtaa hyperkalemiaan. Tällaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä on seurattava kaliumpitoisuutta.

Glukokortikosteroidit:

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

Antikoagulantit ja verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet:

Varovaisuuteen on syytä, sillä samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4). Vaikka kliinisten tutkimusten tulokset eivät näyttäisi viittaavan siihen, että diklofenaakki vaikuttaisi antikoagulanttien vaikutuksiin, on yksittäisiä raporteja lisääntyneestä verenvuotoriskistä diklofenaakia ja antikoagulanttia samanaikaisesti käyttäneiltä potilailta kuitenkin saatu. Näin ollen suositellaan tällaisten potilaiden huolellista seuranta.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Diabeteslääkkeet:

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että diklofenaakia voidaan antaa yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa ilman, että näiden lääkkeiden kliininen teho muuttuu. Tästä huolimatta on samanaikaisen diklofenaakkihoidon yhteydessä saatu yksittäisiä raporteja sekä hypoglykeemisistä että hyperglykeemisistä reaktioista, jotka ovat vaatineet diabeteslääkkeen annostuksen muuttamista. Näin ollen veren glukoosiarvojen seuranta suositellaan varotoimenpiteenä samanaikaisen käytön yhteydessä.

Metotreksaatti:

Jos diklofenaakia annetaan alle 24 tuntia ennen metotreksaatin antoa tai alle 24 tuntia sen jälkeen, metotreksaatin pitoisuus veressä saattaa suurentua ja lisätä sen toksista vaikutusta.

Siklosporiini:

Tulehduskipulääkkeet (kuten diklofenaakkinatrium) saattavat lisätä siklosporiinin munuaistoksisuutta, joten tulehduskipulääkkeitä on käytettävä tavallista pienemmin annoksin.

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

Kolestipoli ja kolestyramiini: Nämä aineet saattavat hidastaa tai heikentää diklofenaakin imeytymistä. Siksi suositellaan diklofenaakin käyttöä ainakin 1 tunti ennen tai 4-6 tuntia kolestipolin/kolestyramiinin käytön jälkeen.

Antikoagulantit:

Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Tehokkaat CYP2C9:n estäjät:

Varovaisuuteen on syytä, jos diklofenaakkia määrätään yhdessä tehokkaiden CYP2C9:n estäjien (kuten sulfiinipyratsonin ja vorikonatsolin) kanssa, sillä yhteiskäytön aiheuttama diklofenaakkimetabolian estyminen saattaa johtaa merkittävään diklofenaakin huippupitoisuuden suurenemiseen plasmassa sekä altistuksen lisääntymiseen.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Kardiovaskulaaristen epämuodostumien riskin on todettu kasvavan alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin näiden lääkkeiden käytön yhteydessä. 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 alkio-/sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- 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 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:

- sydän- 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:

- verihituleiden 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-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys:

Kuten muutkin NSAID-lääkkeet, diklofenaakkia erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Näin ollen diklofenaakkia ei pidä käyttää imetyksen yhteydessä imeväisikäiseen kohdistuvien haittojen välttämiseksi.

Hedelmällisyys:

Diklofenaakin, samoin kuin muiden syklo-oksigenaasin/prostaglandiinin synteesin estäjien, käyttö

saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Diklofenaakkihoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Motifene Dual -depotkapselit saattavat vaikuttaa haitallisesti keskushermostoon, jolloin saattaa esiintyä esimerkiksi näköhäiriöitä, väsymystä ja huimausta, etenkin suuria annoksia käytettäessä. Reaktioaika saattaa muuttua yksittäisissä tapauksissa siinä määrin, että ajokyky ja kyky käyttää koneita heikkenee. Vaikutus korostuu erityisesti alkoholin käytön yhteydessä.

4.8. Haittavaikutukset

Alla luetellut (taulukko 1), mahdolliset haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty yleisyytensä mukaan alenevassa järjestyksessä (yleisimmät ensin).

Seuraavassa haittavaikutusluettelossa mainitaan sekä lyhytaikaisen että pitkäaikaisen käytön yhteydessä ilmoitetut haitat.

Taulukko 1

<i>Veri ja imukudos</i>	
Hyvin harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia (mukaan lukien hemolyyttinen ja aplastinen anemia), agranulosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Harvinaiset:	yliherkkyysoireet, anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien hypotensio ja sokki)
Hyvin harvinaiset:	angioneuroottinen edeema (mukaan lukien kasvojen turvotus)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Hyvin harvinaiset:	desorientaatio, masennus, unettomuus, painajaisuudet, ärtyneisyys, psykoottiset häiriöt
<i>Hermosto</i>	
Yleiset:	päänsärky, huimaus
Harvinaiset:	uneliaisuus
Hyvin harvinaiset:	parestesiat, muistihäiriöt, kouristukset, ahdistuneisuus, vapina, aseptinen meningiitti, makuhäiriöt, aivoverisuonitapahtumat
<i>Silmät</i>	
Hyvin harvinaiset:	näköhäiriöt, näön hämärtyminen, kaksoiskuvat
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Yleiset:	kiertohuimaus (vertigo)
Hyvin harvinaiset:	tinnitus, kuulon heikkeneminen
<i>Sydän</i>	
Hyvin harvinaiset:	palpitaatiot, rintakivut, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
Tuntematon	Kounisin oireyhtymä
<i>Verisuonisto</i>	
Hyvin harvinaiset:	hypertensio, vaskuliitti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	

Harvinaiset:	astma (mukaan lukien hengenahdistus)
Hyvin harvinaiset:	pneumoniitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleiset:	pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakivut, ilmavaivat, ruokahaluttomuus
Harvinaiset:	gastriitti, ruoansulatuskanavan verenvuodot, verioksenukset, verinen ripuli, mustat veriulosteet, ruoansulatuskanavan haavaumat (verenvuodon tai perforaation kera tai ilman näitä)
Hyvin harvinaiset:	koliitti (mukaan lukien hemorraginen koliitti ja ulseratiivisen koliitin tai Crohnin taudin paheneminen), ummetus, stomatiitti (mukaan lukien haavainen suutulehdus), glossiitti, ruokatorveen liittyvät häiriöt, palleatyrän kaltaiset suolikuroumat, pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleiset:	transaminaasiarvojen nousu
Harvinaiset:	hepatiitti, keltatauti, maksahäiriöt
Hyvin harvinaiset:	fulminantti hepatiitti, maksanekroosi, maksan vajaatoiminta
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleiset:	ihottumat
Harvinaiset:	urtikaria
Hyvin harvinaiset:	rakkulaiset ihoreaktiot, ekseema, punoitus, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), eksfoliatiivinen dermatiitti, hiustenlähtö, valoyliherkkyysreaktiot, purppura, allerginen purppura, kutina
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Hyvin harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus, proteinuria, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, munuaisnystykuolio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Harvinaiset:	turvotus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

a) Yliannostuksen oireet:

Diklofenaakkiyliannostapauksiin ei liity tyypillistä kliinistä kuvaa. Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat esim. oksentelu, ruoansulatuskanavan verenvuodot, ripuli, huimaus, tinnitus tai kouristukset. Merkittävässä myrkytystapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksavauriot ovat mahdollisia.

b) Yliannostuksen hoito:

Akuutin ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki mukaan lukien, myrkytyksen hoito tarkoittaa pääasiassa tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa. Tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa tulee antaa sellaisissa komplikaatioissa, kuten hypotensio, munuaisten vajaatoiminta, kouristukset, ruoansulatuskanavan häiriöt ja hengitysdepressio.

Erityishoitomuodot, kuten tehostettu diureesi, dialyysi tai hemoperfuusio, eivät todennäköisesti auta ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki mukaan lukien, eliminoimisessa johtuen 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: Tulehdus- ja reumalääkkeet
ATC-koodi: M01AB05

Motifene Dual 75 mg depotkapseleiden vaikuttava aine diklofenaakki on ei-steroidinen anti-inflammatorinen analgeetti ja antipyreetti, jonka teho on osoitettu eläinkokeissa tavallisesti käytettävillä tulehdusmalleilla. Sen vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon.

Ihmisillä diklofenaakki vähentää tulehdusreaktioon liittyvää kipua, turvotusta ja kuumetta. Lisäksi diklofenaakki estää ADP:n indusoimaa trombosyyttien aggregaatiota.

5.2. Farmakokinetiikka

Oraalisen annostelun jälkeen diklofenaakki imeytyy täydellisesti distaalisesti mahasta. Tyhjään vatsaan otettuna huippupitoisuus (mediaani) plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluttua Motifene Dual 75 mg depotkapseleiden annon jälkeen. First-pass metaboliasta johtuen vain 35–70 % imeytyneestä, oraalisesti annetusta diklofenaakista pääsee posthepaattiseen verenkiertoon muuttumattomana.

Vaikuttavasta aineesta noin 30 % metaboloituu ja erittyy ulosteeseen.

Noin 70 % erittyy munuaisten kautta farmakologisesti inaktiivisina metaboliitteina maksassa tapahtuvan metaboloitumisen (hydroksylaatio ja konjugaatio) jälkeen. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja se on suurimmaksi osaksi riippumaton maksan ja munuaisten toiminnasta. Sitoutumisaste plasman proteiineihin on noin 99 %.

Biologinen hyväksikäytettävyys:

Valmisteella on tehty vuonna 1992 kaksi vertailevaa biologista hyväksikäytettävyystutkimusta. Farmakokineettiset parametrit laskettiin kerta-annoksen jälkeen ja steady state –tilanteessa.

16 terveellä vapaaehtoisella miehellä tehty tutkimus

Diklofenaakille lasketut farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot kerta-annoksen jälkeen (1. päivä) ja steady state –tilanteessa (5. päivä):

	Motifene Dual- depotkapseli (75 mg x 2/vrk)	Enteropäällysteinen tabletti (50 mg x 3/vrk)
C _{max} (1. päivä)	628,8 ng/ml	1167,1 ng/ml
C _{max} 0-24 (5.päivä)	512,95 ng/ml	1088,2 ng/ml
T _{max} (1.päivä)	1,66 h	2,18 h

T _{max} 0-24 (5.päivä)	3,3 h	13,3 h
AUC (1.päivä)	1475,6 ng/ml	1409,0 ng/ml
AUC 0-24 (5.päivä)	2826,1 ng/ml	3278,9 ng/ml

24 terveellä vapaaehtoisella miehellä tehty tutkimus

Farmakokineettisten parametrien keskiarvot diklofenaakkia eri lääkemuodossa annettaessa:

	Motifene Dual-depotkapselit 75 mg x 2/vrk	Depottabletit 75 mg x 2/vrk	Enterotabletit 50 mg x 3/vrk
C _{max} (ng/ml)			
1.päivä	869,3	289,9	1003,0
5.päivä	793,9	271,1	747,4
T _{max} (h)			
1.päivä	1,0	6,0	2,0
5.päivä	1,0	3,0	3,0
AUC (ng/ml)			
1.päivä	1473,1	1428,4	1315,7
5.päivä	1631,6	1320,9	1195,9

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Ks. Kappale 4.9. Yliannostus.

Krooninen toksisuus

Rotilla, koirilla ja ihmisapinoilla tehdyissä kroonisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin toksisilla annoksilla (>0,5 mg/kg tai 2,0 mg/kg eläinlajista riippuen) ruoansulatuskanavan haavautumia ja veren kuvan muutoksia.

Mutageeniset ja karsinogeeniset ominaisuudet

Diklofenaakilla ei ole todettu olevan karsinogeenisiä vaikutuksia hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. *In vivo* ja *in vitro* – tutkimustulosten perusteella diklofenaakilla ei näytä olevan mutageenisia vaikutuksia.

Lisääntymiseen kohdistuva toksisuus

Diklofenaakin embryotoksisia ominaisuuksia on tutkittu 3 eläinlajilla (rotilla, hiirillä ja kaneilla). Emoille toksisilla annoksilla havaittiin sikiökuolemia ja sikiöiden kasvun hidastumista; epämuodostumia ei havaittu.

Diklofenaakin todettiin pidentävän sekä tiineysaikaa että synnytystä. Aineella ei havaittu olevan haitallisia vaikutuksia fertiilitettiin. Annokset, jotka eivät olleet emoilte toksisia, eivät vaikuttaneet jälkeläisten postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Talkki, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, metakryylihapokopolymeerejä, propyleeniglykoli, trietyylisitraatti, liivate, shellakka, indigotiini (E 132) ja titaanidioksidi (E 171).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

4 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 28, 56 ja 98 depotkapselia valkoisissa, opaaleissa, lapsille turvallisissa läpipainopakkauksissa (PVC/PVDC/Alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Nordic ApS
Marielundvej 46A
2730 Herlev
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12326

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.05.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Motifene® Dual 75 mg depotkapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Natriumdiklofenak 75 mg

25 mg av den aktiva substansen är i magsyresistent form och 50 mg i långsamt frisättande form.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel.

Depotkapslar är hårda gelatinkapslar, som innehåller både magsyresistent enterogranulat och granulat som frisätter den aktiva substansen långsamt.

Beskrivning av läkemedlet: Blå/genomskinlig kapsel med märkning "D 75 M".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut artrit.

Kronisk artrit, särskilt reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, degenerativa reumatiska sjukdomar, mjukdelsreumatism, posttraumatiska och postoperativa inflammations- och smärttillstånd, dysmenorré.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dygnsdosen är 75–150 mg beroende på sjukdomens svårighetsgrad. En vanlig dos för vuxna är en kapsel per dygn. Vid behov kan dosen ökas till en kapsel två gånger per dygn. I fall som karaktäriseras av kraftiga symtom speciellt under morgonen, kan dygnsdosen på två kapslar tas som en engångsdos under en kort tid.

Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med en riklig mängd vätska. Kapslarna får inte tuggas.

Upptaget av den aktiva substansen kan vara långsammare än normalt om kapslarna tas efter en måltid.

Vid akuta smärttillstånd ska Motifene Dual depotkapslar därför tas före måltid.

Behandlingstiden beror på indikationen.

Förekomsten av biverkningar kan minskas genom att använda lägsta möjliga effektiva dos under kortast möjliga tid som krävs för behandling av symtomen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut ventrikel-/duodenalsår, blödning i samband med sådant, eller tidigare upprepade episoder av ventrikel-/duodenalsår (minst två fastställda separata episoder).
- Tidigare blödning eller perforation i magtarmkanalen i samband med bruk av icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (NSAID).
- Cerebrovaskulär blödning eller annan akut blödning.
- Svår funktionsstörning i levern eller njurinsufficiens.

- Svår hjärtsvikt.
- Kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass II–IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
- Sista trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.6).
- I likhet med andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) är diklofenak också kontraindicerat för patienter hos vilka intag av acetylsalicylsyra eller andra NSAID har orsakat astmaanfall, urtikaria eller akut rinit.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinal säkerhet:

Diklofenak ska inte användas samtidigt med andra systemiska icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (inklusive selektiva COX-2-hämmare), eftersom det inte finns något bevis på synergistiska fördelar och samtidig användning kan orsaka additiva biverkningar.

Förekomsten av biverkningar kan minskas genom att använda lägsta 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).

Äldre patienter:

Icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel kan orsaka biverkningar lättare hos äldre patienter, särskilt blödning eller perforation i magtarmkanalen, som kan vara livshotande. Det rekommenderas att använda lägsta möjliga effektiva dos vid behandling av äldre patienter, särskilt sköra patienter med låg kroppsvikt.

Allergiska reaktioner:

I likhet med andra NSAID kan diklofenak i sällsynta fall orsaka allergiska reaktioner (inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner) också utan tidigare exponering för läkemedlet (se även ”Övrigt”; avsnitt om överkänslighet, astma, allergisk rinit m.m.). Överkänslighetsreaktionerna kan också utvecklas till Kounis syndrom, som är en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt. Symtom på denna reaktion kan vara exempelvis bröstsmärtor i samband med en allergisk reaktion mot diklofenak.

Möjliga bakomliggande infektioner:

Liksom andra NSAID kan diklofenak på grund av sina farmakodynamiska egenskaper maskera tecken och symtom på eventuell infektion. Patienten ska därför informeras att kontakta läkare genast om symtom på infektion förekommer eller blir värre under behandlingen med diklofenak.

Gastrointestinala blödningar, sår och perforationer:

Gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer, som kan vara livshotande, har rapporterats för samtliga NSAID oberoende av hur länge behandlingen pågått och såväl med som utan varningssymtom eller tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinala blödningar, sår och perforationer ökar med stigande doser av NSAID och hos patienter som tidigare upplevt sår med blödning eller perforation i magtarmkanalen (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas med lägsta tillgängliga läkemedelsdoser. 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 gastrointestinala biverkningar i anamnesen, och särskilt äldre patienter, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinala blödningar), 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 (t.ex. warfarin),

selektiva serotoninåterupptagshämmare och trombocytaggregationshämmande medel (t.ex. acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Behandlingen med Motifene Dual 75 mg depotkapslar ska avbrytas hos patienter som utvecklar blödning eller sår i magtarmkanalen.

För patienter med sjukdom i magtarmkanalen, såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, ska NSAID användas med försiktighet, eftersom sjukdomen 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.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter:

Eftersom NSAID-läkemedel har förknippats med vätskeansamling i kroppen och ödem, ska patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig kongestiv hjärtsvikt 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 högre doser eller längre behandlingstid, ska alltid lägsta möjliga effektiva dygnsdos användas och ges under kortast möjliga tid. Patienternas behov av symtomlindring och terapivar ska omvärderas med jämna mellanrum.

Hudbiverkningar:

Svåra hudreaktioner, i vissa fall t.o.m. livshotande, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med NSAID-behandling (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen och reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Behandling med Motifene Dual 75 mg depotkapslar ska avbrytas genast vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet.

Leverpåverkan:

Det är absolut nödvändig att försiktighet iakttas vid inledning av behandling hos patienter med funktionsstörning i levern, eftersom behandling med diklofenak kan förvärra deras tillstånd. Ett eller flera leverenzymvärden kan stiga i samband med behandling med NSAID (inklusive diklofenak). Vid längre tids eller upprepad behandling med diklofenak rekommenderas regelbunden kontroll av leverfunktionen som försiktighetsåtgärd. Om avvikande leverfunktionsvärden kvarstår eller förvärras, samt om tecken på leverpåverkan uppstår eller om andra symptom utvecklas (t.ex. eosinofili, hudutslag) ska behandlingen med diklofenak avbrytas. Det ska ytterligare beaktas, att hepatit kan uppträda vid användning av diklofenak utan prodromalsymtom.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med hepatisk porfyri, eftersom användning av detta läkemedel kan orsaka en akut porfyriattack.

Övrigt:

Diklofenak ska endast ges efter noggrann utvärdering av nytta/riskförhållandet till:

- patienter med medfödda störningar i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermitterent porfyri)
- patienter med SLE (systemisk lupus erythematosus) eller blandad bindvävsjukdom (se avsnitt 4.8).

Noggrann läkarkontroll krävs:

- hos patienter med nedsatt njurfunktion
- hos patienter med funktionsstörning i levern
- genast efter ett stort kirurgiskt ingrepp.

Svåra akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) har rapporterats i mycket sällsynta fall. Behandling ska avbrytas efter intag av diklofenak vid första tecken som tyder på överkänslighetsreaktion. Adekvata behandlingsåtgärder för symtom ska inledas av sjukvårdspersonal.

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 (dvs. patienter som fått hudreaktioner, pruritus eller urtikaria till följd av användning av andra substanser).

Vid längre tids behandling med diklofenak, precis som med andra NSAID, bör blodstatus kontrolleras. Diklofenak, liksom andra NSAID, kan temporärt hämma trombocytaggregationen. Patienter med rubbningar i hemostasen bör därför kontrolleras noggrant.

Eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-läkemedel (inklusive diklofenak), bör särskild försiktighet iakttas vid behandling av patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion eller med hypertension i anamnesen. Försiktighet ska också iakttas 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 med diklofenak återgår tillståndet vanligtvis till hur det var före behandlingen.

Under längre tids behandling med smärtstillande läkemedel kan huvudvärk förekomma. Denna får inte behandlas genom att öka dosen.

Användning av smärtstillande läkemedel av vana, särskilt om de används i kombination med flera analgetiska aktiva substanser, kan allmänt taget orsaka långvarig njurskada, som är förknippad med en risk för njursvikt (analgetisk nefropati).

Samtidig användning av NSAID och alkohol kan förstärka biverkningar orsakade av den aktiva substansen, särskilt biverkningar i magtarmkanalen och centrala nervsystemet.

Fertilitet hos kvinnor, se avsnitt 4.6.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra NSAID-läkemedel, inklusive salicylater:

Samtidig användning av flera NSAID-läkemedel kan öka risken för sår och blödning i magtarmkanalen på grund av synergistisk effekt. Därför rekommenderas inte samtidig användning av diklofenak och andra NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.4).

Digoxin, fenytoin, litium:

Samtidig användning av diklofenak och digoxin, fenytoin eller litium kan öka koncentrationerna av dessa läkemedel i blodet. Kontroll av litium-, digoxin- och fenytoinnivåerna i serum rekommenderas.

Diuretika och blodtryckssänkande medel:

I likhet med andra NSAID kan samtidig användning av diklofenak och diuretika eller andra antihypertensiva medel (t.ex. betablockerare, ACE-hämmare) minska den blodtryckssänkande effekten hos de sistnämnda. Därför bör en sådan kombination ges med försiktighet och patienter (speciellt äldre) bör få sitt blodtryck kontrollerat regelbundet under behandlingen. Patienterna ska hållas välhydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas då kombinationsbehandling initieras samt regelbundet därefter (särskilt vid behandling med diuretika eller ACE-hämmare p.g.a. den ökade risken för nefrototoxicitet).

När COX-hämmare används samtidigt med ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorantagonist kan det orsaka försämring av njurfunktionen hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter och äldre patienter med nedsatt njurfunktion). Detta kan leda till akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Kombinationen ska därför ges med försiktighet, särskilt till äldre. Samtidig användning av Motifene Dual depotkapslar och kaliumsparande diuretika kan leda till hyperkalemi. Kaliumhalten ska kontrolleras om sådana läkemedel används samtidigt.

Glukokortikoider:

En ökad risk för sår eller blödning i magtarmkanalen (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande medel:

Försiktighet krävs eftersom samtidig användning kan öka risken för blödning (se avsnitt 4.4). Även om kliniska studier inte har visat att diklofenak skulle påverka effekten av antikoagulantia, finns det enstaka rapporter om ökad blödningsrisk hos patienter som fått diklofenak och antikoagulantia samtidigt. Därför rekommenderas en noggrann övervakning av dessa patienter.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel):

Ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4).

Antidiabetika:

Kliniska studier har visat att diklofenak kan ges samtidigt med perorala antidiabetika utan att den kliniska effekten av dessa läkemedel förändras. Enstaka rapporter 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.

Metotrexat:

Om diklofenak tas mindre än 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat, kan metotrexathalten i blodet bli förhöjd och risken för toxicitet öka.

Ciklosporin:

NSAID (liksom diklofenaknatrium) kan öka nefrotoxiciteten hos ciklosporin, och därför bör NSAID ges i lägre dos än vanligt.

Kinolonantibiotika:

Enstaka rapporter om kramper som kan ha orsakats av samtidig användning av kinoloner och NSAID har förekommit.

Kolestipol och kolestyramin:

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

Antikoagulantia:

NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia (såsom warfarin) (se avsnitt 4.4).

Potenta CYP2C9-hämmare:

Försiktighet ska iakttas vid samtidig förskrivning av diklofenak och potenta CYP2C9-hämmare (såsom sulfapyrazon och vorikonazol), eftersom samtidig användning hämmar metabolismen av diklofenak och kan leda till en betydande ökning av den maximala koncentrationen av diklofenak i plasma och exponeringen för diklofenak.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha skadliga effekter på graviditeten och/eller embryonal/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet ökar risken för missfall, hjärtmissbildning och gastroschisis. Risken för kardiovaskulär missbildning har konstaterats öka från mindre än 1 % till cirka 1,5 % vid användning av dessa läkemedel. 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 (för 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 uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

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

Amning:

Liksom andra NSAID-läkemedel, utsöndras diklofenak i bröstmjolk i små mängder. För att undvika biverkningar hos spädbarnet ska diklofenak inte användas under amning.

Fertilitet:

Liksom andra cyklooxygenas-/prostaglandinsynteshämmare, kan användning av 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

Motifene Dual depotkapslar kan ha en skadlig effekt på centrala nervsystemet då t.ex. synstörningar, trötthet och yrsel kan förekomma, särskilt vid användning av höga doser. Vid enstaka fall kan reaktionsförmåga förändras i viss mån så att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämras. Effekten framhävs speciellt vid användning av alkohol.

4.8 Biverkningar

De möjliga biverkningar som presenteras nedan (tabell 1) är klassificerade enligt följande frekvenser: 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). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad (med de vanligaste först).

I följande tabell över biverkningar presenteras biverkningar rapporterade såväl i samband med kortare som mer långvarig användning.

Tabell 1

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mycket sällsynta:	trombocytopeni, leukopeni, anemi (inklusive hemolytisk och aplastisk anemi), agranulocytos
<i>Immunsystemet</i>	
Sällsynta:	överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (inklusive hypotension och chock)
Mycket sällsynta:	angioödem (inklusive ansiktssvullnad)
<i>Psykiska störningar</i>	
Mycket sällsynta:	desorientering, depression, sömnlöshet, mardrömmar, irritabilitet, psykotiska störningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	huvudvärk, yrsel
Sällsynta:	dåsighet
Mycket sällsynta:	parestesier, försämrat minne, kramper, ångest, tremor, aseptisk meningit, smakstörningar (dysgeusi), cerebrovaskulära händelser
<i>Ögon</i>	
Mycket sällsynta:	synnedsättning, dimsyn, diplopi
<i>Öron och balansorgan</i>	
Vanliga:	vertigo
Mycket sällsynta:	tinnitus, hörselnedsättning
<i>Hjärtat</i>	
Mycket sällsynta:	palpitationer, bröstsmärtor, hjärtinsufficiens, hjärtinfarkt
Ingen känd frekvens:	Kounis syndrom
<i>Blodkärl</i>	
Mycket sällsynta:	hypertoni, vaskulit
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Sällsynta:	astma (inklusive dyspné)
Mycket sällsynta:	pneumonit
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga:	illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärtor, flatulens, minskad aptit
Sällsynta:	gastrit, gastrointestinala blödningar, hematemes, blodig diarré, melena, sår i magtarmkanalen (med eller utan blödning eller perforation)
Mycket sällsynta:	kolit (inklusive hemorragisk kolit och förvärrad ulcerös kolit eller Crohns sjukdom), förstoppning, stomatit (inklusive ulcerativ stomatit), glossit, esofagusstörningar,

	diafragmabråck-liknande intestinala strikturer, pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	
Vanliga:	förhöjda transaminasvärden
Sällsynta:	hepatit, gulsot, leverstörningar
Mycket sällsynta:	fulminant hepatit, levernekros, leverinsufficiens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga:	hudutslag
Sällsynta:	urtikaria
Mycket sällsynta:	hudreaktioner med blåsbildning, eksem, erytem, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), exfoliativ dermatit, håravfall, ljusöverkänslighetsreaktioner, purpura, allergisk purpura, klåda
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Mycket sällsynta:	akut njursvikt, hematuri, proteinuri, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit, renal papilläer nekros
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Sällsynta:	ödem

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

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

a) Symtom vid överdosering:

Det finns inga typiska symtom efter överdosering av diklofenak. Överdoser kan orsaka symtom såsom kräkningar, gastrointestinal blödning, diarré, yrsel, tinnitus eller kramper. Vid händelse av betydande förgiftning, kan akut njursvikt och leverskada inträffa.

b) Behandling av överdosering:

Behandling av akut förgiftning med NSAID, inklusive diklofenak, är understödande och symtomatisk. Behandling av komplikationer såsom hypotension, njursvikt, konvulsioner, gastrointestinala besvär och andningsdepression ska vara understödande och symtomatisk.

Specifik terapi såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion förväntas inte vara till nytta vid eliminering av NSAID, inklusive diklofenak, på grund av den höga proteinbindningen och omfattande metabolismen hos dessa läkemedel.

Behandling med aktivt kol kan övervägas efter intag av potentiell toxisk överdos, och magtömning (t.ex. kräkning, ventrikeltömning) efter intag av potentiell hotande överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska läkemedel
ATC-kod: M01AB05

Den aktiva substansen i Motifene Dual 75 mg depotkapslar, diklofenak, är en icke-steroid substans med antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper och dess effekt har visats i djurstudier med de vanligaste använda inflammationsmodellerna. Hämning av prostaglandinsyntesen har experimentellt visats utgöra en viktig del av verkningsmekanismen.

Hos människor lindrar diklofenak smärta, svullnad och feber vid inflammation. Dessutom hämmar diklofenak ADP-inducerad trombocyttaggregation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Diklofenak absorberas fullständigt distalt i ventrikeln efter peroral dos. Maximal koncentration (median) i plasma uppnås 1 timme efter intag av Motifene Dual 75 mg depotkapslar när de tas på tom mage. Endast 35–70 % av diklofenak som absorberats efter peroral dos kommer oförändrad in i den posthepatiska cirkulationen på grund av första-passage-metabolism. Ungefär 30 % av den aktiva substansen metaboliseras och utsöndras i feces.

Ungefär 70 % utsöndras via njurarna i form av metaboliter som är farmakologiskt inaktiva efter metabolismen (hydroxylering och konjugation) i levern. Halveringstiden för eliminering är cirka 2 timmar och är till största delen oberoende av lever- och njurfunktion. Bindningsgraden till plasmaproteiner är cirka 99 %.

Biotillgänglighet:

Två kontrollerade kliniska studier om biotillgänglighet utfördes år 1992. Farmakokinetiska parametrar kalkylerades efter en engångsdos och vid steady state.

Klinisk studie på 16 friska frivilliga män

Geometriska medelvärden för farmakokinetiska parametrar kalkylerade för diklofenak efter en engångsdos (dag 1) och vid steady state (dag 5):

	Motifene Dual depotkapsel (75 mg x 2/dygn)	Enterotablett (50 mg x 3/dygn)
C _{max} (dag 1)	628,8 ng/ml	1167,1 ng/ml
C _{max} 0-24 (dag 5)	512,95 ng/ml	1088,2 ng/ml
T _{max} (dag 1)	1,66 h	2,18 h
T _{max} 0-24 (dag 5)	3,3 h	13,3 h
AUC (dag 1)	1475,6 ng/ml	1409,0 ng/ml
AUC 0-24 (dag 5)	2826,1 ng/ml	3278,9 ng/ml

Klinisk studie på 24 friska frivilliga män

Medelvärden för farmakokinetiska parametrar när diklofenak ges i olika läkemedelsformer:

	Motifene Dual depotkapslar 75 mg x 2/dygn	Depottabletter 75 mg x 2/dygn	Enterotabletter 50 mg x 3/dygn
C _{max} (ng/ml)			
dag 1	869,3	289,9	1003,0
dag 5	793,9	271,1	747,4
T _{max} (h)			
dag 1	1,0	6,0	2,0
dag 5	1,0	3,0	3,0
AUC (ng/ml)			

dag 1	1473,1	1428,4	1315,7
dag 5	1631,6	1320,9	1195,9

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Se avsnitt 4.9. Överdoserings.

Kronisk toxicitet

I kroniska toxikologiska studier hos råtta, hund och människoapa sågs sår i magtarmkanalen och förändringar i blodbild vid toxiska doser (> 0,5 mg/kg eller 2,0 mg/kg beroende på djurart).

Mutagena och karcinogena egenskaper

Inga karcinogena effekter sågs hos råtta och mus i karcinogenicitetsstudier med diklofenak. Data från *in vivo*- och *in vitro*-studier tyder på att diklofenak har inga mutagena effekter.

Reproduktionstoxicitet

Diklofenaks embryotoxiska egenskaper har undersökts i tre djurarter (hos råtta, mus och kanin).

Fosterdöd och fördröjd tillväxt hos fostret sågs vid doser som var toxiska för moderdjuret.

Missbildningar sågs inte.

Diklofenak konstaterades förlänga både förlossningen och dräktigheten. Inga skadliga effekter för fertiliteten observerades. Doser som inte var toxiska för moderdjuret påverkade inte den postnatale utvecklingen hos avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Talk, mikrokristallin cellulosa, povidon, vattenfri kolloidal kiseldioxid, metakrylsyrakopolymerer, propylenglykol, trietylцитrat, gelatin, shellack, indigotin (E 132) och titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

14, 28, 56 och 98 depotkapslar förpackade i vita, ogenomskinliga, barnsäkra blisterförpackningar (PVC/PVDC/Aluminium).

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

STADA Nordic ApS
Marielundvej 46A
2730 Herlev
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12326

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.05.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 5.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.12.2020