

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diklofenak Apofri 23,2 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram Diklofenak Apofri gel innehåller 23,2 mg (2,32 %) diklofenakdietylamin, vilket motsvarar 20 mg diklofenaknatrium.

Hjälpämnen med känd effekt: propylenglykol (50 mg/g gel), butylhydroxitoluen (0,2 mg/g gel).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.

Vit, trögflytande gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling av lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet i samband med muskel- och ledsador, t.ex. sportskador.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 14 års ålder

Diklofenak Apofri gel appliceras på det smärtande eller inflammerade området 2 gånger dagligen och smörjs varsamt in i huden. Mängden gel anpassas till det påverkade områdets storlek: 2-4 g Diklofenak Apofri gel (5-10 cm gelsträng) räcker till behandling av en yta på 400-800 cm². Maximal dygnsdos är 8 g gel. Efter applicering ska händerna torkas med ett absorberande papper (t.ex. hushållspapper) eller våtservetter och därefter tvättas, utom när det är händerna som behandlats. Det absorberande pappret eller våtservetterna ska kastas i papperskorgen efter användning.

Behandlingstiden beror på indikationen och den kliniska responsen. Gelbehandlingen bör ej pågå längre än 14 dagar vid muskel- eller ledskada annat än på läkares inrådan. Om läkemedlet används utan läkarrecept, bör patienten/föräldrarna till barnet konsultera läkare om Diklofenak Apofri gel inte givit avsedd lindring efter behandling i 7 dagar mot smärta eller om symtomen förvärras.

Barn och ungdomar under 14 års ålder

Tillgängliga data avseende effekt och säkerhet vid behandling av barn och ungdomar under 14 år är begränsade (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Äldre

Samma dosering kan användas som för vuxna.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som fått symtom på astma, urtikaria eller akut rinit vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur (NSAID).
- Tredje trimestern av graviditeten.

Diklofenak Apofri gel ska inte användas av barn och ungdomar under 14 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för systemiska biverkningar vid behandling med Diklofenak Apofri gel kan ej uteslutas om läkemedlet används på större hudparti och under längre period. Gelen bör därför användas med försiktighet av patienter med nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion såväl som av patienter med aktiva peptiska sår i magsäck eller tolvfingertarm (se även produktinformation för systemiskt använt diklofenak).

Diklofenak Apofri gel skall inte användas på patologiskt förändrad hud, t ex eksem, akne, infekterad hud eller öppna sår. Kontakt med ögon och slemhinnor skall undvikas och läkemedlet får under inga omständigheter intas peroralt.

Direkt solljus, även solarium, bör undvikas under behandlingen och 2 veckor därefter då risk för fotosensibilitetsreaktioner inte kan uteslutas.

Diklofenak Apofri gel får ej användas tillsammans med lufttäta förband. Vid stukningar kan leden stödjas med bandage, men lindningen får ej vara så hård att blodcirkulationen stryps.

Samtidigt bruk av Diklofenak Apofri och NSAID kan öka risken för systemiska biverkningar och därför bör kombinationen ges med försiktighet.

Gelen innehåller propylenglykol som kan ge hudirritation. Gelen innehåller också butylhydroxitoluen som kan ge hudirritation (t.ex. kontaktdermatit) eller irritation i ögon och på slemhinnor.

Den rekommenderade tiden för behandling ska inte överskridas, på grund av att risken för utveckling av kontaktdermatit ökar med tiden.

Behandlingen avbryts om utslag uppträder efter applicering.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den ringa systemiska absorptionen av diklofenak vid kutan gelbehandling är interaktioner av denna typ osannolika.

Samtidig användning av acetylsalicylsyra eller andra NSAID kan öka risken för biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användning av Diklofenak Apofri gel under graviditet. Även om den systemiska exponeringen är lägre jämfört med oral administrering, är det inte känt om den systemiska exponeringen för diklofenak som uppnås efter topisk administrering kan vara skadlig för ett embryo/foster.

Med hänvisning till behandling med NSAID-preparat i beredningsformer som ger systemupptag rekommenderas:

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal-/ fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5

%. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryofetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Under den första och andra trimestern av graviditeten skall Diklofenak Apofri gel användas endast då det är absolut nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under tredje trimestern av graviditeten 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.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

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

Ovanstående medför att Diklofenak Apofri gel är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Liksom andra NSAID passerar diklofenak över i modersmjölk i små mängder. Risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser till modern. På grund av en brist på kontrollerade studier på ammande kvinnor bör dock produkten endast användas under amning efter läkarordination. Diklofenak Apofri gel får inte appliceras på bröstet hos ammande kvinnor eller någon annanstans på stora hudtytor eller under en längre tid (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

Liksom andra NSAID, kan användning av diklofenak hämma fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning bör avbrytande av behandlingen övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kutan behandling med Diklofenak Apofri gel har ingen effekt på förmågan att köra bil eller sköta maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna listas nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: *Mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *Vanliga* ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), *Mindre vanliga* ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), *Sällsynta* ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), *Mycket sällsynta* ($< 1/10000$) och *Ingen känd frekvens*: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Infektioner och infestationer	<i>Mycket sällsynta</i>	Pustulösa utslag.
Immunsystemet	<i>Mycket sällsynta</i>	Överkänslighet (inklusive urticaria), angioödem.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<i>Mycket sällsynta</i>	Astma. Bronkospasm
Hud och subkutan vävnad:	<i>Vanliga</i>	Dermatit (inkl. kontaktdermatit), hudutslag, erytem, eksem, klåda. Torr hud
	<i>Sällsynta</i>	Bullös dermatit.

	<i>Mycket sällsynta</i>	Ljuskänslighetsreaktioner.
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Brännande känsla på appliceringsstället.

Det finns en risk för systemiska reaktioner vid långtidsbehandling (> 3 veckor) eller när stora hudområden behandlas (t.ex. en yta på över 600 cm²). Reaktioner som magont, dyspepsi, störningar i magsäck och njurar kan förekomma.

Rapportering av 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

På grund av den låga systemiska absorptionen av kutant diklofenak är överdosering mycket osannolik. Dock kan biverkningar lika dem som observeras vid överdos av diklofenak i tablettform uppträda om gel oavsiktligt sväljs (1 tub på 100 g innehåller motsvarande 1000 mg diklofenaknatrium). Om oavsiktlig nedsväljning resulterar i betydande systemiska biverkningar, bör allmänna behandlingsåtgärder som normalt vidtas vid förgiftning med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel vidtas. Magpumpning eller användning av aktivt kol bör övervägas, särskilt vid kort tid sedan intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska medel, icke-steroider för utvärtes bruk.

ATC-kod: M02A A15

Diklofenak är ett antiinflammatoriskt medel av icke-steroid natur (NSAID) med smärtstillande, inflammationshämmande och febersänkande egenskaper. Hämmning av prostaglandinsyntesen utgör den primära verkningsmekanismen med diklofenak. Voltaren gel är avsett för kutan behandling.

Diklofenak Apofri 23,2 mg/g gel lindrar smärta och leder till snabbare funktionsförbättring (mätt som Karlsson scoring scale).

I en studie på vrickning av ankel (VOPO-P-307), påvisades att behandling med diklofenak 23,2 mg/g gel effektivt lindrade smärta. Pain of Movement (POM), fyra dagar efter påbörjad behandling, som var primär endpoint, minskade med nästan 50 mm på en 100 mm visuell analog skala (VAS) hos patienter som använde diklofenak 23,2 mg/g gel, vilket var ungefär dubbelt så mycket som den minskning på 25,4 mm som observerades i placebogruppen. diklofenak 23,2 mg/g gel påvisade signifikant bättre effekt jämfört med placebo ($p < 0,0001$). Två dagar efter behandlingens start, upplevde patienter som behandlades med diklofenak 23,2 mg /g gel en 32 mm sänkning av POM, medan POM i placebogruppen endast hade minskat med 18 mm ($p < 0,0001$).

Ytterligare bevis för effekten av diklofenak 23,2 mg/g gel påvisas med att mediantiden till en 50 % minskning av POM var 4 dagar efter påbörjad behandling i diklofenak 23,2 mg/g-gruppen, kontra 8 dagar efter påbörjad behandling i placebogruppen ($p < 0,0001$). Således, anses behandling med diklofenak 23,2 mg/g gel påskynda läkning med 4 dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Mängden diklofenak som absorberas systemiskt från diklofenak 23,2 mg/g gel står i proportion till det behandlade områdets storlek och beror både på den applicerade totaldosen och hudens fuktighetsgrad. Efter topikal applicering på 400 cm² hud, var den systemiska absorptionen (AUC och C_{max}) av diklofenak 23,2 mg/g gel två gånger dagligen jämförbar med den hos diklofenak 11,6 mg/g gel applicerad 4 gånger dagligen (den totala dygnsdosen av diklofenak var 80 mg i båda fallen). Den relativa biotillgängligheten av diklofenak (AUC ratio) mellan diklofenak 23,2 mg/g gel och tablett i motsvarande dos var 4,5 % efter 7 dagar. Absorptionen ändrades inte av ett semi-okklusivt bandage. En studie med diklofenak 11,6 mg/g gel har visat att tio timmars ocklusion medförde en trefaldig ökning av absorptionen av diklofenak.

Distribution: Koncentrationen av diklofenak har uppmätts i plasma, synovialvävnad och synovialvätska efter kutan administrering av diklofenak 11,6 mg/g gel på hand- och knäleder. Den maximala plasmakoncentrationen är ca 100 gånger mindre än vid peroral administrering av motsvarande mängd diklofenak. Diklofenak är till 99,7 % bundet till serumproteiner, huvudsakligen albumin (99,4 %).

Koncentrationen av diklofenak är högre i synovialvätska än i plasma. Denna preferentiella distribution beror på diklofenaks proteinbindningsgrad, distributionsvolym, molekylens svaga syraegenskaper samt förändringar i hemodynamiken i inflammerad vävnad.

Metabolism: Biotransformationen av diklofenak omfattar delvis glukuronidering av den intakta molekyl, men huvudsakligen enkel och multipel hydroxylering. Detta resulterar i flera fenolmetaboliter, av vilka flertalet konverteras till glukuronidkonjugat. Två av dessa fenolmetaboliter är biologiskt aktiva, men i mycket mindre grad än diklofenak.

Elimination: Total clearance av diklofenak från plasma är 263 ± 56 ml/min. Den terminala halveringstiden i plasma är 1-2 timmar. Fyra av metaboliterna, inklusive de två aktiva, har likaledes kort halveringstid i plasma på 1-3 timmar. En metabolit, 3'-hydroxy-4'-metoxy-diklofenak, har längre halveringstid men är praktiskt taget inaktiv. Ungefär 60% av den administrerade dosen utsöndras via urinen i form av metaboliter. Mindre än 1% utsöndras som oförändrad substans. Resten av dosen elimineras som metaboliter i galla och faeces.

Farmakokinetik hos patienter: Ingen ackumulering av diklofenak eller dess metaboliter kan förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kronisk hepatit eller okompenserad cirros är kinetiken och metabolismen av diklofenak densamma som hos patienter utan leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns ingen preklinisk information som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen
Karbomer
Kokoylkaprylokaprat
Dietylamin,
Isopropylalkohol
Flytande paraffin
Makrogolcetostearylester
Oleylalkohol
Propylenglykol
Eukalyptusparfym

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub med polypropenlock.

Förpackningsstorlekar: 50 g och 100 g.

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

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55648

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-09-25/2022-09-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-08