

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Diklofenak Orifarm, 25 mg, enterotabletter.

Diklofenak Orifarm, 50 mg, enterotabletter.

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller diklofenaknatrium 25 mg respektive 50 mg.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 50 mg respektive 65 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

25 mg: guldragerade tabletter med inskriptionen D25.

50 mg: brundragerade tabletter med inskriptionen D50.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Reumatoid artrit.
- Juvenil reumatoid artrit.
- Artros.
- Mb. Bechterew.
- Dysmenorré utan organisk orsak.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

##### *Reumatiska sjukdomar:*

*Vuxna:* 75-150 mg dagligen fördelat på 2-3 doser beroende på sjukdomsaktiviteten.

*Barn:* Till barn över 6 år ges 1 tablett à 25 mg morgon och kväll. Riktvärde bör vara 2-3 mg/kg kroppsvikt och dag, uppdelat i 2-3 doser. Till barn över 50 kg ges vuxendos.

##### *Dysmenorré utan organisk orsak:*

50-150 mg fördelat på 1-3 doser vid behov. Initialt ges en dos om 50-100 mg. Behandlingen påbörjas vid första tecknet på menstruationssmärta. Högst 150 mg/dygn.

##### *Nedsatt leverfunktion:*

Diklofenak Orifarm är kontraindicerat vid svår leversvikt (se avsnitt 4.3).

Inga rekommendationer kring dosjustering kan ges hos patienter med nedsatt leverfunktion då inga specifika studier har utförts på dessa patienter. Försiktighet rekommenderas vid användning av Voltaren hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Diklofenak Orifarm är kontraindicerat vid svår njursvikt (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.3).

Inga rekommendationer kring dosjustering kan ges hos patienter med nedsatt njurfunktion då inga specifika studier har utförts på dessa patienter. Försiktighet rekommenderas vid användning av Diklofenak Orifarm hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Behandlingskontroll:

Vid längre behandlingstider bör laboratorievärdena följas för blodbild, lever- och njurfunktion.

#### *Äldre*

Försiktighet rekommenderas vid behandling av äldre, speciellt sköra patienter eller patienter med låg kroppsvikt, på basen av grundläggande medicinska skäl då lever- och njurfunktionen minskar vid ökande ålder (se avsnitt 4.4).

#### Administreringsätt

Tabletten ska ej delas eller tuggas. Enterotabletter skall sväljas hela tillsammans med vätska. För maximal effekt skall tabletterna inte tas i samband med eller direkt efter måltid.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktivt gastriskt eller intestinalt sår, blödning eller perforation.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation, i samband med NSAID-behandling.
- Aktivt, eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning).
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Astma, angioödem, urtikaria eller akut rinit orsakad av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska medel.
- Under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).
- Hepatisk porfyri.
- Etablerad kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV) ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovasikulär sjukdom.
- Svår leversvikt, njursvikt (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Samtidig användning av Diklofenak Orifarm och andra systemiska NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 (COX 2 hämmare) bör undvikas då synergieffekt ej har påvisats och det föreligger risk för förstärkta biverkningar.

Dosen bör anpassas till patientens medicinska tillstånd, speciellt hos sköra äldre patienter eller patienter de med låg kroppsvikt.

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

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

Patienter med SLE bör noggrant kontrolleras under behandling med diklofenak.

Användning av Diklofenak Orifarm kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Detta gäller för alla läkemedel som hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntes. Påverkan är reversibel och upphör vid utsättande av dessa typer av läkemedel.

#### *Gastrointestinala effekter*

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar. De har generellt mer allvarliga följder hos äldre patienter. Behandling med Diklofenak Orifarm ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

Noggrann medicinsk övervakning är viktig för samtliga NSAID inklusive diklofenak vid förskrivning av diklofenak till patienter med symtom som påvisar gastrointestinal sjukdom eller med en bakgrund som tyder på gastrointestinal ulceration, blödning eller perforation (se avsnitt 4.8). Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID och hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation.

Äldre patienter har oftare biverkningar på grund av NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, vissa med fatal utgång.

Patienter med nämnda riskfaktorer bör påbörja behandling med lägsta möjliga dos och underhållas med lägsta möjliga dos. Noggrann medicinsk övervakning är absolut nödvändig och särskild försiktighet ska vidtas.

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

Samtidig behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra (ASA) eller andra läkemedel, som kan öka risken för att få gastrointestinala besvär.

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma och rapportera ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar).

Försiktighet bör iaktas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom systemiska kortikosteroider, antikoagulantia, selektiva serotoninåterupptagshämmare samt trombocythämmare (se avsnitt 4.5).

NSAID bör ges med försiktighet och under noggrann medicinsk uppföljning till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom såsom ulcerös colit och Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

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

#### *Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter*

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande och vid doser  $\leq 100$  mg dagligen vid behandling i mer än 4 veckor. Eftersom de kardiovaskulära riskerna med diklofenak kan öka med dos och exponeringstid, ska kortast möjliga behandlingstid och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring och svar på behandlingen ska utvärderas med jämna mellanrum, speciellt vid behandling i mer än 4 veckor.

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av diklofenak, särskilt i höga doser (150 mg dagligen) och vid långtidsbehandling, kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Patienter bör vara uppmärksamma på tecken och symptom på allvarliga arteriotrombotiska händelser (t.ex. bröstsmärta, andnöd, svaghet, sludrande tal) som kan komma utan förvarning. Patienter ska instrueras att omedelbart uppsöka läkare vid något av dessa symptom.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt och /eller etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och /eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande.

#### *Renala effekter*

Då vätskeretention samt ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling, inklusive diklofenak, är särskild försiktighet indicerad vid behandling av patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion, anamnes på hypertension och äldre. Av samma orsak ska försiktighet iaktas vid samtidig behandling med diuretika eller nefrotoxiska läkemedel t.ex. ciklosporin. Hos patienter som förlorat stora extracellulära volymer t.ex. i peri- eller postoperativa fasen av större kirurgiska ingrepp, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas (se också avsnitt 4.3 och 5.2). I de ovan nämnda fallen rekommenderas som en försiktighetsåtgärd att njurfunktionen kontrolleras med jämna mellanrum. Efter avslutad behandling återgår patientens tillstånd i allmänhet till samma nivå som före behandlingen.

NSAID-läkemedel kan minska den diuretiska effekten och potentiella effekten av kaliumsparande diuretika, vilket gör det nödvändigt att kontrollera serumnivåerna av kalium.

### *Hepatiska effekter*

Allvarliga leverskador har rapporterats under behandling med diklofenak (se avsnitt 4.8). Patienter med nedsatt leverfunktion bör följas noggrant vid behandling med Diklofenak Orifarm då sjukdomstillståndet kan förvärras.

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

Hepatit kan uppträda vid användning av diklofenak utan prodromalsymtom.

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

### *Allvarliga hudreaktioner*

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnssons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken är störst i början av behandlingen att drabbas av denna typ av reaktioner, majoriteten av fall har inträffat under första behandlingsmånaden. Behandling med Diklofenak Orifarm ska sättas ut vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

### *Överkänslighet*

Behandling med diklofenak kan ge allergiska/anafylaktiska reaktioner av olika svårighetsgrad hos patienter som är överkänsliga mot acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat. En detaljerad anamnes över patienten är därför nödvändig för att upptäcka tidigare allergiska reaktioner.

### *Hematologiska effekter*

Under långtidsbehandling bör blodbilden övervakas liksom för andra NSAID.

Diklofenak Orifarm kan, liksom andra NSAID-läkemedel tillfälligt hämma trombocytaggregationen. Patienter med koagulationsrubbningar och patienter som behandlas med antikoagulantia bör övervakas noggrant.

### *Effekter på luftvägarna*

Extra försiktighet ("beredskap för akuta händelser") skall iakttas vid behandling av patienter med astma, årstidsbunden allergisk rinit, svullnad i nässlemhinnan (dvs. näspolyper), kronisk obstruktiv lungsjukdom eller kronisk infektion i luftvägarna (framförallt om det är förknippat med allergisk rinitliknande symtom) eftersom reaktioner på NSAID såsom astmaexacerbation, urtikaria eller Quincke's ödem förekommer mer frekvent hos dessa patienter. Detta gäller även för patienter som är allergiska mot andra substanser, t.ex. i form av hudreaktioner, pruritus eller urtikaria.

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

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

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

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

Följande interaktioner inkluderar de som observerats vid användning av diklofenak filmdragerade tabletter och/eller andra läkemedelsformer av diklofenak.

##### *Litium:*

Vid samtidig användning kan diklofenak öka plasmakoncentrationen av litium. Monitorering av serumlitiumnivåerna rekommenderas.

##### *Digoxin:*

Vid samtidig användning kan diklofenak öka plasmakoncentrationen av digoxin. Monitorering av serumdigoxinnivåerna rekommenderas.

##### *Diuretika och blodtryckssänkande medel (betablockerare, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister):*

NSAID inklusive diklofenak kan minska den antihypertensiva effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel (t.ex. betablockare, ACE-hämmare), eftersom diklofenak kan orsaka retention av natrium och ödem. Risken för akut njurinsufficiens (vanligen reversibel) kan öka hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre) när ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister kombineras med diklofenak.

Samtidig behandling bör därför ske med försiktighet, särskilt hos äldre, och regelbundna kontroller av blodtrycket rekommenderas. Det är viktigt att patienterna får tillräckligt med vätska. Kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad behandling och regelbundet därefter, särskilt för diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, på grund av den ökade risken för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.4).

##### *Läkemedel som orsakar hyperkalemi:*

Samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel (såsom kaliumsparande diuretika), ciklosporin, takrolimus eller trimetoprim kan leda till ökad serumkoncentration av kalium, vilket därför bör kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4).

##### *Andra NSAID:*

Samtidig behandling med andra systemiska NSAID bör i allmänhet undvikas. Om de används tillsammans kan biotillgängligheten för båda NSAID förändras, effekten sjunker och risken för biverkningar ökar (se avsnitt 4.4).

##### *Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel:*

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

*Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI*

Samtidig administrering av systemiska NSAID, inklusive diklofenak, och SSRI kan öka risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

*Antidiabetika:*

Kliniska studier har visat att diklofenak kan ges tillsammans med orala antidiabetika utan att påverka deras kliniska effekt. Enstaka fall av både hypoglykemiska och hyperglykemiska effekter, som krävt dosjustering av dessa medel, har dock rapporterats vid samtidig behandling med diklofenak.

Kontroll av blodsockernivå rekommenderas vid samtidig behandling med diklofenak och antidiabetika.

*Metotrexat:*

NSAID kan hämma den tubulära sekretionen av metotrexat resulterande i ökad metotrexatexponering. Försiktighet skall iakttas när NSAID ges mindre än 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat. I närvaro av NSAID-preparat försämras utsöndringen av metotrexat via njurarna vilket kan medföra en ökning av plasmakoncentrationen och toxiciteten av metotrexat.

*Ciklosporin och takrolimus:*

Ciklosporins njurtoxiska effekt kan öka på den effekt NSAID har på prostaglandinerna. Vid eventuell kombinationsbehandling bör diklofenak dosen reduceras. Denna risk finns sannolikt också vid samtidig takrolimus behandling.

*Kinoloner:*

Vid samtidig behandling med kinoloner och NSAID kan konvulsioner inträffa utan att patienten har epilepsi eller konvulsion i anamnesen. Därför bör man vara försiktig då man överväger att ge kinolonpreparat till patienter som redan behandlas med NSAID.

*Fenytoin:*

Vid samtidig behandling med fenotylin och diklofenak rekommenderas monitorering av plasmakoncentrationerna av fenytoin på grund av en förväntad ökning i exponering för fenytoin.

*Kortikosteroider:*

Samtidig behandling med glukokortikoider och NSAID kan öka risken för gastrointestinala blödningar.

*Kolestipol och kolestyramin:*

Kolestipol och kolestyramin kan fördröja eller minska absorptionen av diklofenak. Därför rekommenderas att administrera diklofenak minst en timme före eller 4 till 6 timmar efter administrering af kolestipol/kolestyramin

*Läkemedel som inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer:*

Läkemedel som är enzyminducerare, t.ex. rifampicin, karbamazepin, johannesört (*Hypericum perforatum*) m.fl. kan ge reducerade plasmakoncentrationer av diklofenak. Försiktighet och övervakning med avseende på bristande effekt av diklofenak rekommenderas vid samtidigt förskrivning av diklofenak och inducerare.

*Läkemedel som hämmar läkemedelsmetaboliserande enzymer:*

*CYP2C9-hämmare:* Försiktighet rekommenderas vid samtidig förskrivning av diklofenak med CYP2C9-hämmare (som t.ex. flukonazol, amiodaron, sulfipyrazon och vorikonazol), vilket skulle kunna leda till en markant ökad toppkoncentration i plasma och exponering för diklofenak på grund av att metaboliseringen av diklofenak hämmas. Samtidig administrering av vorikonazol resulterade i 78% och 114% ökning av AUC och  $C_{max}$ , respektive, för diklofenak.

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

### Graviditet

På grund av substansens hämmande effekt på prostaglandinsyntesen kan det uppstå skadliga effekter under graviditeten och/eller embryots/fostrets utveckling. 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 kardiovaskulära missbildningar ökade från mindre än 1 % till ca.1,5 %. Risken tros öka med dosen och längden på behandlingen. I djurförsök har behandling med prostaglandinsynteshämmare resulterat i ökad pre- och postimplantationsförlust och högre embryo/fosterdödlighet. Dessutom har ökat antal olika missbildningar inklusive kardiovaskulära rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under den organbildande delen av graviditeten.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av diklofenak orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under graviditetens första och andra trimester ska diklofenak därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för diklofenak under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Diklofenak ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

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

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension);
- nedsatt njurfunktionen (se ovan);

modern och fostret kan vid graviditetens slut utsättas för:

- ökad blödningstid beroende på en anti-aggregerande effekt, som kan förekomma redan vid mycket låga doser;
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Till följd av detta är diklofenak kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 5.3).

### Amning

Som andra NSAID´s passerar diklofenak över i modersmjölk i små mängder. För att undvika oönskade effekter på barnet ska diklofenak därför inte ges under amning.

### Fertilitet

Användning av diklofenak kan hämma kvinnlig fertilitet och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Hos kvinnor som har problem med att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning, bör man överväga att avsluta behandling med diklofenak.

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

Patienter som upplever synstörningar, yrsel, svindel, dåsighet och annan CNS-påverkan vid intag av Diklofenak Orifarm bör ej köra bil eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Gastrointestinala biverkningar är de vanligast rapporterade. Vid behandlingens början kan gastrointestinala besvär förekomma hos ca 10 % av patienterna. Dessa biverkningar försvinner vanligen inom några dagar, även under fortsatt terapi.

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

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

Följande definitioner har använts nedan: Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har rapporterats från långtids- eller korttidsanvändning:

##### *Blodet och lymfsystemet:*

*Mycket sällsynta:* Trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, hemolytisk anemi och aplastisk anemi.

##### *Immunsystemet*

*Sällsynta:* Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (inklusive hypotension och chock).

*Mycket sällsynta:* Angioneurotiskt ödem (inklusive ansiktsödem).

##### *Psykiska störningar*

*Mycket sällsynta:* Desorientering, depression, insomningssvårigheter, irritabilitet, mardrömmar, psykotiska störningar.

##### *Centrala och perifera nervsystemet:*

*Vanliga:* Huvudvärk, yrsel.

*Sällsynta:* Somnolens.

*Mycket sällsynta:* Parestesi, minnesstörningar, kramper, ångslan, tremor, smakförändringar, aseptisk meningit, cerebrovaskulär händelse

##### *Ögon*

*Mycket sällsynta:* Synnedsättningar, dimsyn, dubbelseende.

##### *Öron och balansorgan*

*Vanliga:* Vertigo.

*Mycket sällsynta:* Nedsatt hörsel och tinnitus.

### *Hjärtat*

*Mindre vanliga:* Palpitationer, bröstsmärta, hjärtsvikt, hjärtinfarkt.

*Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):* Kounis syndrom.

### *Blodkärl*

*Mycket sällsynta:* Hypertoni, vaskulit.

### *Andningsvägar bröstorg och mediastinum.*

*Mindre vanliga:* Bronkospasm.

*Sällsynta:* Astma (inklusive dyspné).

*Mycket sällsynta:* Pneumonit.

### *Magtarmkanalen:*

*Vanliga:* Epigastrisk smärta, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, flatulens, minskad aptit.

*Sällsynta:* Gastrit, gastrointestinal blödning, hematemes, melaena, gastrointestinala sår (med eller utan blödning eller perforation), blodiga diarréer.

*Mycket sällsynta:* Kolit (inklusive hemorragisk kolit, ischemisk kolit och exacerbationer av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom), obstipation. Stomatit (inklusive ulcerös stomatit), glossit, esofagusstörningar, diafragmaliknande tarmstrikturer, pankreatit.

*Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):* Ischemisk kolit.

### *Lever och gallvägar:*

*Vanliga:* Transaminasstegringar

*Sällsynta:* Hepatit, gulsot, leversjukdom.

*Mycket sällsynta:* Fulminant hepatit, levernekros, leversvikt.

### *Hud och subkutan vävnad:*

*Vanliga:* Hudutslag.

*Sällsynta:* Urtikaria.

*Mycket sällsynta:* Bullös dermatit, eksem, erytema multiforma, erytem, Stevens-Johnson syndrom, Lyell's syndrom (akut toxisk epidermolys), exfoliativ dermatit, håravfall, ljusöverkänslighetsreaktioner, purpura inklusive allergisk purpura (Henoch-Schönlein), klåda.

### *Njurar och urinvägar:*

*Mycket sällsynta:* Akut njursjukdom (akut njurinsuffiensen), hematuri, proteinuri, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och papillarnekos.

### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

*Sällsynta:* Ödem.

### *Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

*Sällsynta:* Impotens (orsakssambandet med diklofenak är oklart).

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

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

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala  
www.lakemedelsverket.se

## 4.9 Överdoser

### *Symptom:*

Det finns ingen typisk klinisk bild vid överdosering med diklofenak. Överdoser kan orsaka symptom som illamående, kräkningar, buksmärtor, gastrointestinal blödning, diarré, yrsel, somnolens, tinnitus, oro, hallucinationer, njurpåverkan, i enstaka fall leverpåverkan, ödemtendens, eventuellt metabolisk acidosis eller kramper. Vid signifikant förgiftning är akut njursvikt och leverskada möjliga.

### *Behandling:*

Understödjande och symptomatisk behandling är nödvändig vid akut förgiftning med NSAID. Symptomatisk behandling bör påbörjas för att undvika komplikationer som hypotension, njursvikt, konvulsioner, gastrointestinala besvär och andningsdepression. Specifik terapi såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion förväntas inte bidra till elimineringen av NSAID på grund av hög proteinbindningsgrad och omfattande metabolism.

Behandling med aktivt kol kan övervägas efter intag av potentiellt toxisk överdos, och magtömning (t ex kräkning, ventrikeltömning) efter intag av potentiellt hotande överdos. Antacida vid behov som kompletteras med sukralfat.

### *Toxicitet*

50-100 mg till 1-3 åringar gav ingen eller lindrig intoxikation. 150 mg till 2-åring gav efter koltillförsel lindrig intoxikation. 300 mg-2 g till vuxna ger vanligen lindrig intoxikation. 2,8 g under en vecka gav tarmperforation hos vuxen, 2 g till vuxen gav njurpåverkan.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Diklofenak Orifarm innehåller natriumsaltet av diklofenak, en icke steroid substans med antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper.

Hämning av prostaglandinsyntesen har experimentellt visats vara en viktig del av verkningsmekanismen. Prostaglandiner spelar en huvudsaklig roll vid inflammation, smärta och feber. Detta innebär dessutom att diklofenak hämmar trombocytaggregationen. Vid reumatiska sjukdomar utövar diklofenak antiinflammatoriska och analgetiska egenskaper som kliniskt karakteriseras av lindring av symptom som smärta i vila och rörelse, morgonstelhet och ledsvullnad såväl som en förbättring av funktionen.

I kliniska studier vid primär dysmenorré har diklofenak visats lindra smärta och reducera blödningsmängden.

Diklofenak hämmar den renala prostaglandinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njur-, hjärt- eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Erfarenheten av utprovning i kliniska studier av användning av diklofenak på pediatriska patienter med JRA/JIA är begränsad. I en 2 veckor lång randomiserad, dubbelblind parallellgruppstudie av barn i åldrarna 3–15 år med JRA/JIA, jämfördes effekten och säkerheten av ett dagligt intag av diklofenak på 2–3 mg/kg kroppsvikt med acetylsalicylsyra (ASA, 50–100 mg/kg kroppsvikt/dag) och placebo – 15 patienter i varje grupp. I den globala utvärderingen visade 11 av 15 diklofenakpatienter, 6 av 12 acetylsalicylsyrapatienter och 4 av 15 placebo-patienter prov på förbättring med en statistiskt signifikant skillnad ( $p < 0,05$ ). Antalet ömma leder minskade med diklofenak och ASA, men ökade med placebo. I en andra 6 veckor lång randomiserad, dubbelblind parallellgruppstudie av barn i åldrarna 4–15 år med JRA/JIA, jämfördes effekten av diklofenak (daglig dos 2–3 mg/kg kroppsvikt,  $n=22$ ) med indometacin (daglig dos 2–3 mg/kg kroppsvikt,  $n=23$ ).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Diklofenak absorberas fullständigt från enterotabletterna efter ventrikelpassagen. Även om absorptionen är snabb, kan effekten vara försenad beroende på den magsaft resistent drageringen av tablett.

En maximal plasmakoncentration på 1,5 mikrog/ml (5 mikromol/l) erhålls i medeltal 2 timmar efter intag av 50 mg.

Passagen genom ventrikeln är långsammare om tablett tas efter eller tillsammans med en måltid än om den tas före måltiden. Mängden diklofenak som absorberas är samma. Därför bör Diklofenak Orifarm enterotabletter helst tas före måltid.

Eftersom ca hälften av den aktiva substansen metaboliseras under den första passagen genom levern ("first pass"-effekt), är den absoluta biotillgängligheten ca 50 %.

Farmakokinetiken ändras inte efter upprepad administrering. Ingen ackumulation sker under förutsättning att de rekommenderade doseringsintervallen hålls.

Plasmakoncentrationerna hos barn efter ekvivalenta doser (mg/kg kroppsvikt) är likvärdiga med dem som erhålls hos vuxna.

### Distribution

Diklofenak är till 99,7% bundet till serumproteiner, huvudsakligen albumin (99,4 %).

Den skenbara distributionsvolymen beräknas till 0,12 - 0,17 l/kg.

Diklofenak övergår i synovialvätska och maximala plasmakoncentrationer erhålls 2 - 4 timmar efter det att maximala plasmakoncentrationer erhållits. Den skenbara halveringstiden i eliminationsfasen i synovialvätska är 3 - 6 timmar. Redan 4-6 timmar efter intag är

koncentrationen av den aktiva substansen högre i synovialvätska än i plasma och förblir högre i upp till 12 timmar.

### Metabolism

Biotransformationen av diklofenak sker till viss del genom glukuronidering av den oförändrade substansen genom UGT2B7, men huvudsakligen genom enkel och multipel hydroxylering och metoxylering av CYP2C9 isoenzymer, vilket ger upphov till flera hydroxylerade metaboliter (3'-hydroxi-, 4'-hydroxi-, 5'-hydroxi-, 4',5'-hydroxi, 3'-hydroxi-4'-metoxidiklofenak), som till största delen glukuronideras. Två av dessa hydroximetaboliter är biologiskt aktiva, men i mindre grad än diklofenak.

### Eliminering

Totalclearance för diklofenak i plasma är  $263 \pm 56$  ml/minut (medelvärde  $\pm$  SD). Den terminala halveringstiden i plasma är 1-2 timmar.

Fyra metaboliter, inklusive de två aktiva, har också kort halveringstid i plasma, 1-3 timmar. En metabolit, 3'-hydroxi-4'-metoxidiklofenak har mycket längre halveringstid. Denna metabolit är emellertid i stort sett inaktiv.

Omkring 60 % av den givna dosen utsöndras i urin i form av metaboliter från någon av dessa processer; mindre än 1 % utsöndras som oförändrad substans. Den resterande delen av dosen elimineras som metaboliter i galla och faeces.

Farmakokinetiska egenskaper förblir oförändrade efter upprepad administrering. Ingen ackumulation uppträder vid rekommenderat dosintervall.

### *Karakteristika hos patienter*

Inga relevanta åldersberoende skillnader avseende absorption, metabolism eller utsöndring har setts.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör ingen ackumulering av den aktiva substansen ske, baserat på kinetikstudier av singeldoser, om de vanliga dosintervallen beaktas. Vid kreatininclearance  $< 10$  ml/minut är de teoretiska steady-state-koncentrationerna i plasma av hydroximetaboliterna fyrdubblade i förhållande till de hos friska individer. Metaboliterna utsöndras dock slutligen genom gallan.

Hos patienter med kronisk hepatit eller okompenserad cirrhos är kinetiken och metabolismen av diklofenak densamma som hos patienter utan leversjukdom.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga prekliniska upplysningar som kan anses relevanta för säkerhet utöver de upplysningar som är inkluderade under andra delar av SPC:n.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

laktosmonohydrat  
magnesiumstearat  
mikrokristallin cellulosa  
pregelatiniserad stärkelse

natriumstärkelseglykolat  
majsstärkelse  
makrogol  
metakrylsyra – etylakrylatsampolymer (1:1)  
simetikonemulsion (dimetikon, metylcellulosa, sorbinsyra, renat vatten)  
talk  
titandioxid (E 171)  
järnoxid gul (E 172)

50 mg-tabletten innehåller även röd järnoxid (E 172).

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminiumblister:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 enterotabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15,  
DK-5260 Odense S  
Danmark

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25 mg: 19694

50 mg: 19695

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

Datum för det första godkännandet: 2005-05-27

Datum för den senaste förnyelsen: 2016-08-18

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-11-30