

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diklofenak Sandoz 50 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 50 mg diklofenaknatrium.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje enterotablett innehåller 23,8 mg laktos (som monohydrat) och 0,22 mg hydrerad polyoxylricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Ljusbrun, rund, något bikonvex.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling av:

- Inflammatoriska och degenerativa former av reumatiska sjukdomar, såsom reumatoid artrit, juvenil reumatoid artrit, artroser inklusive spondylartroser.
- Periarthritis humero-scapularis.
- Smärtsamma postoperativa och posttraumatiska inflammationer och svullnad, t.ex. efter dental eller ortopedisk kirurgi.
- Primär dysmenorré utan organisk orsak.
- Sjukdomar med feber, speciellt som korttidsbehandling i samband med kemoterapi vid infektioner med inflammation.
Feber i sig är inte en indikation.

Eftersom denna läkemedelsform har fördröjd frisättning är produkten inte indicerad när snabbt insättande effekt (smärtlindring) krävs.

4.2 Dosering och administreringssätt

Allmänt

Dosen ska justeras individuellt. Biverkningar kan minimeras genom att lägsta effektiva dos används under kortast möjliga behandlingstid som är nödvändig för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna

Det finns ingen generell dosinformation för vuxna. Angående dosering hänvisas till de avsnitt som innehåller specifik information för varje indikation.

Reumatoid artrit

Vanlig initialdos till vuxna är 150 mg dagligen och underhållsdosen är 75 - 100 mg dagligen.

För behandling av juvenil reumatoid artrit rekommenderas en dygnsdos på 1,5 - 2 mg/kg kroppsvikt, fördelat på 2-3 doseringstillfällen.

Osteoartros

Initialdosen är 100 – 150 mg dagligen och underhållsdosen 75 - 100 mg dagligen, beroende på smärtans intensitet.

Periarthritis humero-scapularis

Beroende på smärtans intensitet är initialdosen vanligen 150 mg dagligen. Därefter reduceras dosen beroende på symtomen.

Smärtsamma postoperativa och posttraumatiska inflammationer och svullnad

Initialdosen är vanligen 150 mg dagligen. Därefter kan doseringen reduceras beroende på symtomen.

Symtomatisk behandling av dysmenorré utan organisk orsak

Vid dysmenorré utan organisk orsak skall dosen anpassas individuellt.

Vanligen ges 50 – 150 mg dagligen.

Initialdosen är 50 – 100 mg. Denna dosering kan ökas under loppet av flera menstruationscykler upp till högst 200 mg dagligen.

Behandlingen påbörjas vid första symtom och, beroende på symtomatologin, kan den fortsätta under några dagar.

Sjukdomar med feber, speciellt för korttidsbruk som tillägg till kemoterapi vid inflammatoriska sjukdomar

En låg dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt/dag, fördelad på 2 - 3 doser rekommenderas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Diklofenak är kontraindicerat hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning eller njursvikt (se avsnitt 4.3).

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

Nedsatt leverfunktion

Diklofenak är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning eller leversvikt (se avsnitt 4.3).

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

Pediatrik population

Det finns ingen generell dosinformation för barn. För barndosering hänvisas till avsnittet angående indikationen reumatoid artrit.

Diklofenak Sandoz 50 mg tabletten är inte lämplig till barn på grund av tablettstyrkan.

Äldre (65 år och äldre)

Äldre patienter skall behandlas med lägsta möjliga effektiva dos (se även avsnitt 4.4). Dosen ska justeras utifrån patientens medicinska tillstånd, särskilt hos sköra äldre patienter eller äldre personer med låg kroppsvikt.

Administreringssätt

Dygnsdosen bör fördelas på 2 eller 3 doseringstillfällen.

Tabletterna skall sväljas hela tillsammans med minst ett halvt glas vätska (200 ml).

Tabletterna kan tas tillsammans med måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Aktivt sår, blödning eller perforation i magsäck eller tarm (se avsnitt 4.4).
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med NSAID-behandling (se avsnitten 4.4 och 4.8)
- Aktivt, eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning) (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6)
- Svår leverfunktionsnedsättning och leversvikt (se avsnitt 4.4)
- Svår njurfunktionsnedsättning och njursvikt (se avsnitt 4.4)
- Liksom andra icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID) är Diklofenak Sandoz kontraindicerat hos patienter som har reagerat med astma, angioödem, urtikaria eller akut rinit efter att ha använt acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat (d.v.s. NSAID-utlöst korsreaktion) (se avsnitten 4.4 och 4.8)
- Aktiva blödningar eller blödningssjukdom
- Bloddyskrasier
- Benmärgsdepression
- Etablerad kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV)
- Ischemisk hjärtsjukdom
- Perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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 kardiovaskulära effekter nedan).

Patienter med SLE och blandad bindvävssjukdom bör noggrant kontrolleras under behandling med diklofenak.

Användning av diklofenaknatrium, liksom andra läkemedel som hämmar cyklo-oxygenas / prostaglandinsyntes, kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår utredning för infertilitet ska utsättning av diklofenaknatrium övervägas (se avsnitt 4.6).

Effekter på magtarmkanal

Gastrointestinal blödning, ulcer eller perforation, vissa med fatal utgång, har rapporterats för samtliga NSAID, inklusive diklofenak, och kan uppträda när som helst under behandlingen med eller utan varningssymtom, och utan tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala biverkningar. Konsekvenserna blir ofta allvarligare hos äldre. Behandlingen med diklofenak skall avbrytas hos patienter som utvecklar gastrointestinal blödning eller sår.

Liksom för andra NSAID, inklusive diklofenak, är noggrann medicinsk övervakning nödvändig och särskild försiktighet ska iakttas när diklofenak ordineras till patienter med symtom som tyder på gastrointestinala störningar eller med en anamnes som tyder på sår, blödning eller perforation i mag-tarmkanalen (se avsnitt 4.8). Risken för gastrointestinal blödning är högre vid ökade doser av NSAID och hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation och hos äldre patienter.

För att minska risken för gastrointestinal toxicitet hos patienter med ulcus i anamnesen, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation och hos äldre patienter, bör behandlingen börja med lägsta möjliga dos och bibehållas med lägsta möjliga dos.

Behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. protonpumpshämmare eller misoprostol) bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka gastrointestinal risk (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med en anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning). Försiktighet bör iakttas hos patienter med samtidig behandling med läkemedel som kan öka risken för ulcer eller blödning, såsom perorala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare samt trombocythämmare såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet bör också vidtas hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom då tillståndet kan förvärras (se avsnitt 4.8).

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.

Existerande astma

Extra försiktighet 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 allergiska rinitliknande symtom) eftersom reaktioner på NSAID såsom astmaexacerbation, urtikaria eller Quincke's ödem förekommer mer frekvent hos dessa patienter. Särskild försiktighet rekommenderas därför till dessa patienter (beredskap vid nödsituationer). Detta gäller även för patienter som är allergiska mot andra substanser, t.ex. i form av hudreaktioner, pruritus eller urtikaria.

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, inkluderande exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermolys och generaliserat bullöst fixt läkemedelsutslag, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av diklofenak (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Behandling med Diklofenak Sandoz bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Som med andra NSAID-medel, kan allergiska reaktioner inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, i sällsynta fall uppkomma utan tidigare användning av den aktiva substansen. 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.

Hepatiska effekter

Patienter med nedsatt leverfunktion bör följas noggrant vid behandling med diklofenak, då sjukdomstillståndet kan förvärras.

Liksom för andra NSAID, inklusive diklofenak, kan ett eller flera leverfunktionsvärden stiga. Vid längre tids behandling med diklofenak 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 vid användning av diklofenak uppträda utan prodromalsymtom.

Försiktighet bör iaktas vid användning av diklofenak till patienter med hepatisk porfyri pga. att det kan utlösa en attack.

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, äldre, patienter som samtidigt behandlas med diuretika eller läkemedel som signifikant kan påverka njurfunktionen och hos de patienter som förlorat stora extracellulära volymer t ex före eller efter stora kirurgiska ingrepp. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas som en försiktighetsåtgärd när man använder diklofenak vid dessa tillfällen. Avbrytande av behandlingen följs vanligtvis av tillfriskning till stadiet innan behandlingen påbörjades.

När NSAID inklusive diklofenak kombineras med diuretika, ACE-hämmare eller angiotensin-II-receptorantagonister kan risken för försämring av njurfunktionen, inklusive möjlig akut njursvikt öka hos vissa patienter, speciellt när njurfunktionen är nedsatt (se avsnitt 4.5)

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller hjärtsvikt (NYHA I) i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder genomgående 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).

Patienter med hjärtsvikt (NYHA I) eller betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande (se avsnitt 4.3 för information om de patientgrupper till vilka diklofenak inte ska ordineras).

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.

Patienter bör vara uppmärksamma på tecken och symtom på allvarliga arteriotrombotiska händelser (t.ex. bröstsmärta, andnöd, svaghet, sluddrande tal) som kan komma utan förvarning. Patienter ska instrueras att omedelbart uppsöka läkare vid något av dessa symtom.

Hematologiska effekter

Under långtidsbehandling med diklofenak, som med andra NSAID-medel, rekommenderas kontroll av blodstatus. Liksom andra NSAID-medel kan diklofenak temporärt hämma trombocytaggregationen och förlänga blödnings tiden. Patienter med hemostasrubbingar bör kontrolleras noggrant.

Äldre (65 år och äldre)

Försiktighet tillråds hos äldre patienter baserat på medicinska grunder. Det är speciellt rekommenderat att använda lägsta effektiva dos hos sköra äldre patienter eller till patienter med låg kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion, så därför födras noggrann övervakning. Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar i samband med NSAID-behandling, speciellt gastrointestinal blödning och perforation, vissa med fatal utgång (se avsnitt 4.2).

Interaktioner med NSAID

Samtidig användning av diklofenak och andra NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklo-oxygenas-2 (COX-2-hämmare) bör undvikas då synergieffekt ej har påvisat och det föreligger risk för förstärkta biverkningar (se avsnitt 4.5).

Maskering av tecken på infektion

Liksom andra NSAID kan Diklofenak Sandoz på grund av sina farmakodynamiska egenskaper maskera tecken eller symtom på infektion.

I exceptionella fall kan vattkoppor vara orsaken till svåra infektiösa komplikationer i hud och mjukvävnader. Hittills har man inte kunnat utesluta att NSAID-preparat kan spela en roll genom att förvärra dessa infektioner. Diklofenak bör därför undvikas vid vattkoppor.

Diklofenak Sandoz innehåller natrium, laktos och hydrerad polyoxylricinolja

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

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

Detta läkemedel innehåller hydrerad polyoxylricinolja, vilket kan orsaka magproblem och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

A. Observerade interaktioner som bör beaktas:

CYP2C9-hämmare

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av diklofenak och CYP2C9-hämmare (t.ex. flukonazol, amiodaron, vorikonazol och sufinpyrazon), vilket kan resultera i en signifikant ökning av maximal plasmakoncentration och exponering av diklofenak. Samtidig administrering av vorikonazol gav en ökning av diklofenak AUC och C_{max} på 78 % respektive 114 %.

CYP2C9-inducerare

Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av diklofenak och CYP2C9-inducerare (såsom rifampicin), eftersom den kan leda till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen och exponeringen av diklofenak.

Litium

Samtidig användning av diklofenak kan öka plasmakoncentrationerna av litium. Kontroll av serumlitiumnivåerna rekommenderas.

Digoxin

Samtidig användning av diklofenak kan öka plasmakoncentrationerna av digoxin. Kontroll av serum digoxinnivåerna rekommenderas.

Diuretika och antihypertensiva läkemedel

NSAID inklusive diklofenak kan reducera effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Därför ska kombinationen administreras med försiktighet och patienter, särskilt äldre, ska noggrant få sitt blodtryck kontrollerat regelbundet. När NSAIDer inklusive diklofenak kombineras med diuretika, ACE-hämmare eller en angiotensin II antagonist ökar risken för försämring av njurfunktionen inklusive akut njursvikt (vilket normalt är reversibelt) hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter). Kombinationen ska därför ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienter ska hydreras adekvat och man ska överväga att övervaka njurfunktionen efter initiering av samtidig behandling och regelbundet därefter, särskilt för diuretika och ACE-hämmare på grund av den ökade risken för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin

Diklofenak, som andra NSAID-medel, kan öka nefrotoxiciteten hos ciklosporin på grund av påverkan på prostaglandiner i njurarna.

Det har rapporterats att ciklosporin kan höja plasmakoncentrationen av diklofenak med ca 100 %. Därför ska diklofenak ges i lägre doser än vad som ges till patienter som inte behandlas med ciklosporin.

Läkemedel som kan orsaka hyperkalemi

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, ciklosporin, takrolimus eller trimetoprim kan öka serumnivåerna av kalium, vilket därför bör monitoreras regelbundet (se avsnitt 4.4).

Kinoloner

Enstaka fall av konvulsioner som kan ha orsakats av samtidig behandling med kinoloner och NSAID har rapporterats.

B. Förväntade interaktioner som bör beaktas

Andra NSAID-medel och glukokortikoider

Samtidig behandling med diklofenak tillsammans med andra systemiska NSAID-medel eller glukokortikoider kan förstärka de gastrointestinala biverkningarna (se avsnitt 4.4). Samtidig behandling med acetylsalicylsyra minskar plasmakoncentrationen av diklofenak, utan klinisk effekt.

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande läkemedel

Försiktighet rekommenderas eftersom samtidig administrering kan öka blödningsrisken (se avsnitt 4.4). Även om kliniska undersökningar inte verkar visa att diklofenak påverkar effekten av antikoagulantia, finns det rapporter om ökad blödningsrisk hos patienter som får diklofenak och antikoagulantia samtidigt. Noga övervakning av dessa patienter rekommenderas därför.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Samtidig behandling med 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 perorala antidiabetika utan att den kliniska effekten påverkas. Enstaka fall av både hyperglykemiska och hypoglykemiska effekter, som krävt dosjustering av dessa medel, har dock rapporterats vid samtidig behandling med Diklofenak Sandoz. Av denna orsak rekommenderas kontroll av blodglukosnivån som en försiktighetsåtgärd under samtidig behandling.

Fenytoin

Vid samtidig användning av fenytoin och diklofenak, rekommenderas kontroll av plasmakoncentrationerna av fenytoin, på grund av en förväntad ökning i exponering av fenytoin.

Metotrexat

Diklofenak kan hämma den tubulära renala clearancen av metotrexat, vilket ökar metotrexatnivåerna. Försiktighet skall iakttas när NSAID, inklusive diklofenak, ges mindre än 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat eftersom blodkoncentrationerna av metotrexat kan öka och toxiciteten för denna substans öka.

Kolestipol och kolestyramin

Vid samtidig administrering av diklofenak och kolestipol eller kolestyramin minskar absorptionen av diklofenak. Det är därför rekommenderat att diklofenak tas åtminstone 1 timme före, eller 4-6 timmar efter administrering av kolestipol/kolestyramin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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 gastroschisis och hjärtsmissbildning 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 embryo/fetal död.

Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av diklofenak orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten 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 absolut nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och ductus arteriosus förträngning vid exponering för diklofenak under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Diklofenak ska sättas ut om oligohydramnios eller ductus arteriosus förträngning upptäcks.

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

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig förträngning/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
- Störd njurfunktion (se ovan).

Modern och fostret, vid graviditetens slut, kan utsättas 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 är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Liksom andra NSAID passerar diklofenak över i modersmjölk i små mängder. Därför ska diklofenak inte användas under amning för att undvika att barnet drabbas av biverkningar.

Fertilitet

Användning av diklofenak, liksom andra NSAID, kan försämra kvinnlig fertilitet och rekommenderas ej till kvinnor som försöker bli gravida. Man bör överväga att avsluta behandling med diklofenak hos kvinnor som har svårt för att bli gravida eller kvinnor som genomgår fertilitetsundersökning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Diklofenak Sandoz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever synstörningar, yrsel, vertigo, dåsighet eller annan CNS-påverkan vid behandling med diklofenak bör undvika bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och/eller spontana rapporterna eller litteraturen (tabellen nedan) anges enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom anges motsvarande frekvenskategori för varje biverkning i enlighet med följande konvention (CIOMS III):

mycket vanliga: ($\geq 1/10$)

vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

mindre vanliga: ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

sällsynta: ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

mycket sällsynta: ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar inkluderar rapporter för diklofenak enterotabletter och/eller andra beredningsformer av diklofenak, med antingen korttidsanvändning eller långtidsanvändning.

Tabell: Biverkningar

Blodet och lymfsystemet		
	Mycket sällsynta:	Trombocytopeni, leukopeni, anemi (inklusive hemolytisk och aplastisk anemi), agranulocytos
Immunsystemet		
	Sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (inklusive blodtrycksfall och chock)
	Mycket sällsynta:	Angioödem (inklusive ansiktsödem)
Psykiska störningar		
	Mycket sällsynta:	Desorientering, depression, insomningssvårigheter, mardrömmar, irritabilitet, psykotiska störningar, oro
Centrala och perifera nervsystemet		
	Vanliga:	Huvudvärk, yrsel
	Sällsynta:	Somnolens
	Mycket sällsynta:	Parestesier, minnesstörningar, kramper, tremor, aseptisk meningit, smakförändringar, cerebrovaskulär händelse
Ögon		
	Mycket sällsynta:	Synnedläggning, dimsyn, dubbelseende
Öron och balansorgan		

	Vanliga:	Vertigo
	Mycket sällsynta:	Tinnitus, nedsatt hörsel
Hjärtat		
	Mindre vanliga*:	Hjärtinfarkt, hjärtsvikt, hjärklappning, bröstsmärta
	Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl		
	Mycket sällsynta:	Hypertoni, vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Sällsynta:	Astma (inklusive dyspné)
	Mycket sällsynta:	Pneumonit
Magtarmkanalen		
	Vanliga:	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta, flatulens, minskad aptit
	Sällsynta:	Gastrit, gastrointestinal blödning, hematemes, blodig diarré, melena, gastrointestinala sår (med eller utan blödning eller perforation)
	Mycket sällsynta:	Kolit (såsom hemorragisk kolit och exacerbationer av ulcerös kolit eller Crohn's sjukdom), förstoppning, stomatit (inklusive ulcerös stomatit), glossit, esofaguslesioner, diafragma-liknande intestinala strikturer, pankreatit
	Ingen känd frekvens	Ischemisk kolit
Lever och gallvägar		
	Vanliga:	Förhöjda aminotransferasnivåer
	Sällsynta:	Hepatit, gulsot, leversvikt
	Mycket sällsynta:	Fulminant hepatit, levernekros, leversvikt
Hud och subkutan vävnad		
	Vanliga:	Hudutslag
	Sällsynta:	Urtikaria
	Mycket sällsynta:	Bullösa eruptioner, eksem, erytema multiforme, Stevens-Johnson's syndrom, toxisk epidermolys nekrols (Lyells syndrom), exfoliativ dermatit, håravfall, fotosensitivitet, purpura (inklusive Henoch-Schönlein purpura), pruritus.
	Ingen känd frekvens	Fixt läkemedelsutslag, generaliserat bullöst fixt läkemedelsutslag
Njurar och urinvägar		
	Mycket sällsynta:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit, papillarnekros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Sällsynta:	Ödem

* Frekvensen gäller data från långtidsbehandling med diklofenak i hög dos (150 mg/dag).

Kliniska provningar 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 för Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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 förgiftning, kan akut njursvikt och leverskada inträffa.

Behandling

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

Specifik terapi såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion förväntas inte vara till nytta för att öka utsöndringen 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: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID
ATC-kod: M01AB05

Verkningsmekanism

Diklofenak Sandoz innehåller prostaglandinsynteshämmaren diklofenaknatrium. Det är ett fenylättikssyraderivat med anti-inflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper.

Hämning av prostaglandinsyntesen har experimentellt visats vara en viktig del av verkningsmekanismen. Prostaglandiner spelar en viktig roll vid uppkomsten av inflammation, smärta och feber.

Farmakodynamisk effekt

Vid reumatiska sjukdomar utövar diklofenak anti-inflammatoriska och analgetiska egenskaper som kliniskt karakteriseras av lindring av symtom som smärta i vila och rörelse, morgonstelhet och ledsvullnad såväl som en förbättring av ledfunktionen.

Vid posttraumatiska smärtsamma postoperativa inflammationer och svullnad lindrar diklofenak snabbt både spontan smärta och rörelsesmärta samt minskar inflammationen och svullnaden.

I kliniska studier vid dysmenorré utan organisk orsak har Diklofenak Sandoz visats lindra smärtan och reducera blödningsmängden.

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av användning av diklofenak hos pediatriska patienter med juvenil reumatoid artrit (JRA) eller juvenil idiopatisk artrit (JIA). I en randomiserad, dubbelblindad 2 veckors studie i parallella grupper med barn i åldern 3–15 år med JRA/JIA jämfördes effekten och säkerheten av 2–3 mg/kg kroppsvikt diklofenak dagligen med acetylsalicylsyra (50–100 mg/kg kroppsvikt dagligen) och placebo med 15 patienter per grupp. I den globala evalueringen uppvisade 11 av 15 diklofenakpatienter, 6 av 12 acetylsalicylsyrapatienter och 4 av 15 placebopatienter förbättring med statistiskt signifikant skillnad ($p < 0,05$). Antalet ömma leder minskade med diklofenak och acetylsalicylsyra men ökade med placebo. I en annan randomiserad, dubbelblind, 6 veckors studie i parallella grupper med barn i åldern 4–15 år med JRA/JIA, var effekten av diklofenak (2–3 mg/kg kroppsvikt dagligen, $n = 22$) jämförbar med effekten av indometacin (2–3 mg/kg kroppsvikt dagligen, $n = 23$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Passagen genom ventrikeln är långsammare om tabletten tas efter eller tillsammans med en måltid än om den tas före måltiden. Mängden diklofenak som absorberas är samma. Därför bör Diklofenak Sandoz 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 dosintervallen 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. Två timmar efter det att maximala koncentrationer i plasma erhållits är koncentrationerna av den aktiva substansen högre i synovialvätska än i plasma och förblir högre i upp till 12 timmar.

Diklofenak och dess metaboliter passerar placenta och mindre mängder av diklofenak har påvisats i human bröstmjolk (100 ng/ml). Den uppskattade mängden som intas av ett spädbarn som intar bröstmjolk motsvarar en dos på 0,03 mg/kg/dag.

Metabolism

Biotransformationen av diklofenak sker till viss del genom glukuronidering av den oförändrade substansen, men består huvudsakligen av enkel och multipel hydroxylering och metoxylering, 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 + 56 ml/minut (medelvärde + 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 feces.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den mängd som absorberas är linjär i förhållande till storleken på dosen.

Speciella population

Inga relevanta åldersberoende skillnader avseende absorption, metabolism eller utsöndring av den aktiva substansen 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 under 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

Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människor vid användning av de avsedda terapeutiska doserna. Dessa data är baserade på konventionella studier av akut toxicitet och toxicitet efter upprepad dosering, genotoxicitet, mutagenitet och karcinogenitet med diklofenak.

Studier av reproduktionstoxicitet har gett följande resultat:

- Administrering av NSAID-preparat (inklusive diklofenak) förhindrade ovulation hos kanin och implantation och placenta-utveckling hos råttor, samt ledde till prematur slutning av ductus arteriosus hos dräktiga råttor. Diklofenakdoserna som var toxiska för moderdjuret stod i samband med dystoki, förlängd dräktighet, minskad fosteröverlevnad och intrauterin tillväxthämning hos råttor.
- Diklofenak påverkade inte föräldradjurens fertilitet hos råttor, visade inga tecken på teratogen potential vid gängse studier av den embryofetala utvecklingen hos mus, råttor och kanin, och påverkade inte prenatal, perinatal eller postnatal utveckling hos avkomman, med undantag för effekter på fostret vid för moderdjuret toxiska doser.

Diklofenaks effekter på reproduktionsparametrar och förlossning samt på konstriktion av ductus arteriosus *in utero* är farmakologiska konsekvenser av denna klass av prostaglandinsynteshämmare (se avsnitt 4.3 och 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Majsstärkelse
Povidon K30 (E1201)
Natriumstärkelseglykolat typ A
Hypromellos (E464)
Hydrerad polyoxylricinolja
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Talk (E553B)
Titandioxid (E 171)
Eudragit L30D (metakrylsyracopolymer)
Makrogol 8000
Silikonantiskumemulsion (dimetylpolysiloxan och kiseldioxid).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Enterotabletterna är förpackade i PVC/PE/PVDC/aluminiumblister i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 100x1 eller 500 enterotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15723

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-12-29
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-10-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-03