

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Diklofenak T Apofri 50 mg, filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg diklofenakkalium.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En tablett innehåller 54,4 mg laktosmonohydrat och 0,0010 mg bensoesyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rödbruna, runda, bikonvexa tabletter

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akuta smärttillstånd, t.ex. huvudvärk inkluderande anfallsbehandling av migrän, tandvärk, muskel- och ledvärk samt ryggsmärta. Feber vid förkylningssjukdomar. Dysmenorré utan organisk orsak.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Vuxna:

Vid migrän: Initialt 50 mg vid första tecknet på ett anfall. Om lindring ej uppnåtts inom 2 timmar, ges ytterligare 50 mg. Detta kan upprepas med 4-6 timmars intervall, dock högst 150 mg per dygn.

Vid övrig värk och feber: 25-50 mg var 4:e till var 6:e timme vid behov. Högsta rekommenderade dygnsdos är 150 mg. Tabletten är inte delbar. Om styrkan 25 mg anses lämplig måste en lägre styrka användas.

Nedsatt lever- eller njurfunktion:

Dosreduktion förefaller ej vara nödvändig till patienter med lätt till måttlig lever- eller njurfunktionsnedsättning. Vid grav nedsättning av njur- eller leverfunktionen är diklofenak kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Patienter med måttlig njur- eller leverfunktionsnedsättning bör monitoreras noga. Lägsta effektiva dos bör användas.

Äldre patienter

Lägsta effektiva dos bör eftersträvas (Se avsnitt 4.4)

Pediatrisk population

Bör ej ges till barn och ungdomar under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktivt gastrointestinalt sår, blödning eller perforation.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare NSAID-behandling.
- Aktivt eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning).
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Grav leversvikt (se avsnitt 4.4).
- Hepatisk porfyri.
- Etablerad kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.4).
- Grav njursvikt (glomerulusfiltration <30 ml/min) (se avsnitt 4.4).
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

På grund av korsreaktion skall preparatet ej ges till patienter, speciellt astmatiker, som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.

4.4 Varningar och försiktighet

Det föreligger ett starkt samband mellan dosen och allvarliga gastrointestinala biverkningar. 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).

Kombinationen av Diklofenak T Apofri med systemiska NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, ska undvikas då synergieffekt ej har påvisats och det föreligger risk för förstärkta biverkningar.

Försiktighet tillråds hos äldre patienter av grundläggande medicinska skäl. Det är speciellt rekommenderat att använda lägsta effektiva dos hos sköra äldre patienter eller till patienter med låg kroppsvikt. Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion.

Som med andra NSAID, kan allergiska reaktioner inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, i sällsynta fall uppkomma utan tidigare användning av 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 eller symtom på infektion.

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.

Gastrointestinala effekter

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats med alla NSAID, inklusive diklofenak, och kan uppträda när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala biverkningar. Det får i allmänhet allvarligare konsekvenser för äldre patienter. Behandlingen skall avbrytas hos patienter som utvecklar gastrointestinal blödning eller sår.

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.

Liksom för alla NSAID, inklusive diklofenak, är det viktigt med noggrann övervakning och särskild försiktighet bör beaktas vid förskrivning till patienter med symtom på gastrointestinala sjukdomar eller med gastrointestinal ulcus, blödning eller perforation i anamnesen (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. Biverkningar av NSAID är vanligare hos äldre patienter, särskilt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara fatala.

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.

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, t.ex. perorala kortikosteroider, antikoagulantia, trombocythämmare samt selektiva serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.5).

NSAID bör ges med försiktighet och under noggrann medicinsk uppföljning till patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom då dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

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.

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 (se avsnitt 4.3). Övervakning av njurfunktionen rekommenderas som en försiktighetsåtgärd när man använder diklofenak vid dessa tillfällen. Avbrytande av behandlingen följs vanligtvis av en återgång till tillståndet innan behandlingen påbörjades.

Effekter på hud

Allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, inkluderande exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermolys, 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. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Behandling med Diklofenak Evolan T ska avbrytas vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

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

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

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 med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande. 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.

Hematologiska effekter

Under långtidsbehandling med diklofenak, som med andra NSAID, rekommenderas regelbundna kontroller av blodstatus. Liksom andra NSAID kan diklofenak temporärt hämma trombocytaggregationen. Patienter med hemostasrubbningar, hematopoes- eller koagulationsrubbningar bör därför kontrolleras noggrant.

Effekter på luftvägarna

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 allergisk 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 för akutsituationer). Detta gäller även för patienter som är allergiska mot andra substanser, t.ex. i form av hudreaktioner, pruritus eller urtikaria.

Övrigt

Patienter med SLE bör noggrant kontrolleras under behandling med diklofenak.

Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia eller antidiabetika bör observeras med avseende på överdosering då samtidig medicinering med diklofenak förekommer. Laboratorieprover bör genomföras för att kontrollera att önskad effekt av antikoagulantia bibehålls. Isolerade fall av hypoglykemi och hyperglykemiska effekter som kräver dosjustering av antidiabetika har rapporterats.

NSAID kan hämma den diuretiska effekten och potentiera den kaliumsparande effekten av diuretika vilket gör det nödvändigt att kontrollera serumnivåerna av kalium.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Litium: Diklofenak minskar litiums renala clearance med cirka 20 % och ökar därför litiumkoncentrationerna i serum. En justering av litiumdosen kan vara nödvändig. Kombinationen bör undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras vid in- eller utsättandet av behandlingen.

Digoxin: Studier på friska försökspersoner visar att insättning av diklofenak hos digoxinbehandlade individer leder till förhöjningar av digoxinhalten i plasma. Plasmakoncentrationerna av digoxin bör monitoreras vid in- och utsättning av diklofenak. En dosjustering kan vara nödvändig.

Diuretika och antihypertensiva medel: NSAID, inklusive diklofenak, kan reducera effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel (t.ex. beta-blockerare, ACE-hämmare). Därför ska kombinationen administreras med försiktighet och patienter, särskilt äldre, bör få sitt blodtryck kontrollerat regelbundet. När NSAID, 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. Monitorering av njurfunktionen ska övervägas då kombinationsbehandling initieras och regelbundet därefter, särskilt för diuretika och ACE-hämmare på grund av den ökade risken för nefrotoxicitet. Samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel kan leda till ökade serumkaliumnivåer, vilket därför ska kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4).

Andra NSAID och kortikosteroider: Samtidig behandling med diklofenak och andra systemiska NSAID eller kortikosteroider kan öka frekvensen av gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia och trombocythämmare: Försiktighet rekommenderas eftersom samtidig administrering kan öka risken för blödning (se avsnitt 4.4). Även om kliniska undersökningar inte indikerar att diklofenak påverkar koagulationsförmågan, finns det enstaka rapporter om en ökad risk för blödningar hos patienter som fått diklofenak och antikoagulantia samtidigt. Noggrann övervakning rekommenderas hos dessa patienter.

Dikumarolgruppen och tiklopidin: NSAID hämmar trombocytaggregationen och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen. Dessutom kan diklofenak hämma warfarins metabolism och därigenom öka nivåerna av warfarin i plasma. Risken för blödningar ökar hos patienter som står på antikoagulantia vid samtidig diklofenakbehandling. Risken för blödande magsår är stor vid samtidig användning av NSAID och antikoagulantia. Kombinationen bör undvikas.

Heparin (parenteral administrering): Ökad risk för blödning (hämmning av trombocytfunktionen och ökade gastrointestinala biverkningar av NSAID).

Pentoxifyllin: Ökad risk för blödningar, intensifierad klinisk övervakning och kontroll av blödningstider rekommenderas.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Samtidig behandling med systemiska NSAID, inklusive diklofenak, och SSRI kan öka risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande 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 ökad blödningsrisk hos patienter som får diklofenak och antikoagulantia samtidigt. Noga övervakning av dessa patienter rekommenderas därför.

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. Av denna anledning rekommenderas kontroll av blodglukosnivån som en försiktighetsåtgärd vid samtidig behandling.

Metotrexat: Diklofenak kan hämma den tubulära sekretionen av metotrexat resulterande i ökad metotrexatexponering. Försiktighet skall iakttas när NSAID, inklusive diklofenak, ges mindre än 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat eftersom blodkoncentrationerna av metotrexat kan stiga och den metotrexatrelaterade toxiciteten öka. Högdosbehandling med metotrexat bör undvikas vid samtidig diklofenakbehandling. Försiktighet bör iakttas vid samtidig lågdosbehandling och patienterna bör monitoreras avseende metotrexatrelaterad toxicitet.

Ciklosporin och takrolimus: Vid samtidig behandling med diklofenak och ciklosporin (vid reumatoid artrit) har en relativt hög frekvens av nefrotoxicitet (ökande serumkreatinin) med stigande blodtryck observerats. Denna risk finns sannolikt också vid samtidig takrolimusbehandling. Efter en oral engångsdos av ciklosporin under pågående diklofenakbehandling dubblerades dessutom plasmakoncentrationen av diklofenak. Kombinationsbehandling bör ske med försiktighet. Vid eventuell kombinationsbehandling bör diklofenakdosen halveras.

Kinoloner: Kramper kan uppkomma till följd av interaktioner mellan kinoloner och NSAID. Detta kan uppträda hos patienter med eller utan tidigare bakgrund av epilepsi eller kramper. Därför bör försiktighet iakttas då man överväger användning av kinoloner till patienter som redan får NSAID.

Fenytoin: Då fenytoin används samtidigt med diklofenak rekommenderas monitorering av plasmakoncentrationerna av fenytoin, då en ökning i exponering av fenytoin kan förväntas.

Zidovudin: Ökad risk för blödning (hemartros och hematom) hos HIV-positiva blödarsjuka patienter.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av diklofenak på andra läkemedels farmakokinetik:

Effekter av andra läkemedel på diklofenaks farmakokinetik:

Läkemedel som hämmar/inducerar enzymet CYP2C9: Diklofenaks metabolism katalyseras av enzymet CYP2C9. Samtidig behandling med läkemedel som hämmar detta enzym (t.ex. flukonazol) leder sannolikt till högre koncentrationer av diklofenak i plasma. Läkemedel som inducerar CYP2C9 t.ex. rifampicin, karbamazepin eller barbiturater kan reducera plasmakoncentrationerna av diklofenak till subterapeutiska nivåer. Diazepam som metaboliseras via CYP2C19 ökade plasmakoncentrationerna av diklofenak med 50-100 %.

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av diklofenak och CYP2C9-hämmare (t.ex. vorikonazol och sulfinpyrazon), vilket kan resultera i en signifikant ökning av maximal plasmakoncentration och exponering av diklofenak på grund av hämning av diklofenaks metabolism. Vorikonazol, som metaboliseras via CYP2C19 ökar C_{max} och AUC för diklofenak (efter en engångsdos av 50 mg) med 114 % och 78 %, respektive. Dosjustering av NSAID kan därför bli nödvändig.

Kolestipol och kolestyramin: Vid samtidig administrering av diklofenak och kolestipol eller kolestyramin minskar absorptionen av diklofenak med cirka 30 respektive 60% eller fördröjs. Det rekommenderas därför att diklofenak tas minst 1 timme före eller 4-6 timmar efter administrering av kolestipol/kolestyramin.

Absorptionshastigheten för diklofenak minskar när Diklofenak T Apofri tas i samband med måltid. Det är därför inte tillrådligt att ta tabletterna i samband med eller direkt efter måltid.

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 hjärtmissbildning 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 den första och andra trimestern av graviditeten ska diklofenak därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som önskar 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 slutning av ductus arteriosus vid exponering för diklofenak under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Diklofenak ska sättas ut 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)
 - Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten (se ovan).
- Modern och fostret, vid graviditetens slut, kan utsättas för:
- Ökad blödningsstid 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.

Amning

Liksom andra NSAID passerar diklofenak över i modersmjölk i små mängder. För att undvika oönskade effekter på barnet ska diklofenak därför inte administreras under amning.

Fertilitet

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. Påverkan är reversibel och upphör vid utsättande av dessa typer av läkemedel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever synrubbingar, yrsel, vertigo, somnolens eller andra centralnervösa symtom under behandling med diklofenak, bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Gastrointestinal blödning eller ulceration/perforation ger i allmänhet mer allvarliga konsekvenser hos äldre. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen med eller utan varningssymtom eller tidigare sjukdomshistoria.

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

Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

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 diklofenakbehandling, särskilt vid höga doser (150 mg dagligen) och vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Biverkningarna är ordnade efter frekvens, den mest frekventa först, enligt följande frekvensangivelser:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Blodet och lymfsystemet

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

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighet, anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (inklusive blodtryckfall och chock)

Mycket sällsynta: angioneurotiskt ödem (inklusive ansiktsödem).

Psykiska störningar

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

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel.

Sällsynta: Psykotiska reaktioner, känselbortfall, somnolens.

Mycket sällsynta: Parestesier, minnesstörningar, ångslan, kramper, tremor, aseptisk meningit, smakförändringar, cerebrovaskulär händelse.

Ögon

Mycket sällsynta: Synstörningar, dimsyn, dubbelseende.

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo.

Mycket sällsynta: Nedsatt hörsel, tinnitus.

Hjärtat

Mycket sällsynta: Palpitationer, bröstsmärta, hjärtsvikt, hjärtinfarkt.

Ingen känd frekvens: 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, illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, dyspepsi, flatulens, anorexi.

Sällsynta: Gastrit, gastrointestinal blödning, hematemes, melaena, peptiska sår eller tarmsår med eller utan blödning eller perforation, blodiga diarréer.

Mycket sällsynta: Tarmstrikturer. Tjocktarmsbesvär (ospecifik hemorragisk kolit och exacerbationer av ulcerös kolit eller Crohns proktokolit). Stomatit (även aftös stomatit), glossit, diafragma-liknande intestinala strikturer, esofaguslesioner, obstipation, pankreatit.

Ingen känd frekvens: Ischemisk kolit.

Lever och gallvägar

Vanliga: Transaminasstegringar (ASAT, ALAT).

Sällsynta: Leverfunktionsstörningar inklusive hepatit med eller utan ikterus.

Mycket sällsynta: Fulminant hepatit, hepatisk nekros, leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag

Sällsynta: Urtikaria.

Mycket sällsynta: Bullösa eruptioner, eksem, erytema multiforme, Steven Johnsons syndrom, Lyells syndrom, (akut toxisk epidermolys), erythrodermi (exfoliativ dermatit), håravfall, ljusöverkänslighetsreaktioner, purpura (inklusive allergisk purpura), pruritus.

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta: Akut njurinsufficiens, hematuri, proteinuri, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, papillarnektros.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Trötthet

Sällsynta: Impotens (samband tveksamt), ödem.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Toxisk dos för vuxen >300 mg. 50 mg till 1-3 åringar gav ingen eller lindrig intoxikation. 150 mg till 2-åring gav efter koltillförsel lindrig intoxikation. 325 mg till vuxen gav måttlig intoxikation. 2,8 g under en vecka gav tarmperforation hos vuxen, 2 g till vuxen gav njurpåverkan. Reversibel benmärgsnekros har rapporterats på grund av överdos av diklofenak givet intramuskulärt, vid behandling av njurkolik, med en dosering på 75 mg upprepade med 30 minuters intervaller i 12 doser, en total dos på 900 mg.

Symtom: Det finns inga typiska symtom efter överdosering av diklofenak. Överdoser kan orsaka symtom såsom kräkningar, illamående, buksmärter, gastrointestinal blödning, diarré, yrsel, somnolens, huvudvärk, tinnitus, oro, hallucinationer eller kramper. Vid händelse av förgiftning, kan akut njursvikt och leverskada inträffa. Ödemtendens, eventuellt metabolisk acidos.

Behandling: Behandling av akut förgiftning med NSAID, inklusive diklofenak, är huvudsakligen 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 bidra till 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 potentiellt livshotande överdos.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel. NSAID
ATC-kod: M01AB05

Diklofenak T Apofri innehåller kaliumsaltet av diklofenak, en icke-steroid substans med antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper. Hämmning av prostaglandin-syntesen 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 trombocyttaggregationen. Vid reumatiska sjukdomar utövar diklofenak antiinflammatoriska och analgetiska egenskaper som kliniskt karakteriseras av lindring av symtom som smärta i vila och i 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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intag av en tablett om 50 mg nås en maximal plasmakoncentration om ca 1 mikrog/ml (ca 4 mikromol/l) efter 20-60 minuter. Mängden aktiv substans som absorberas minskar när tablettens intages tillsammans med föda.

Distribution

Diklofenak har en serumproteinbindningsgrad på 99,7% och är huvudsakligen bundet till albumin (99,4%).

I synovialvätska uppnås maximal koncentration av diklofenak 2-4 timmar efter uppnådd maximal plasmakoncentration. Halveringstiden i synovialvätska är 3-6 timmar. Redan 4-6 timmar efter intag är koncentrationen av aktiv substans högre i synovialvätskan än i plasma och förblir högre i upp till 12 timmar.

Metabolism

Biotransformationen av diklofenak omfattar enkel och multipel hydroxylering och glukuronidering.

Eliminering

Den aktiva substansen elimineras från plasma med en total clearance om 263 ± 56 ml/min.

Halveringstiden är 1-2 timmar. 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.

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

Speciella patientgrupper

Äldre patienter

Patientens ålder har ingen betydelse för absorptionen, metabolismen eller utsöndringen av diklofenak.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion har ingen ackumulation av den oförändrade aktiva substansen setts efter endostillförsel. Vid en kreatininclearance mindre än 10 ml/min är den teoretiska steady-state plasmanivån av metaboliterna ca 4 gånger så hög som hos friska personer (se 4.2, 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion (kronisk hepatit, icke-kompenserad cirros) är kinetiken och metabolismen av diklofenak densamma som hos patienter med normal leverfunktion (se 4.2, 4.3 och 4.4).

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

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykolat
Hyppromellos
Makrogol
Talk
Simetikon
Sorbinsyra (E200)
Bensoesyra (E210)
Makrogolpalmitat
Makrogolstearat
Mono- och diglycerider
Oktamethylcyklotetrasiloxane
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/ PVDC/aluminium.
Tabletter 50 mg: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 och 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20000

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

2006-01-13 /

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-12-21