

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diclofenac ratiopharm 23,2 mg/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää diklofenaakkia 23,2 mg:n diklofenaakkidietyyliamiinin muodossa, mikä vastaa 20 mg diklofenaakkinatriumia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 g geeliä sisältää 54 mg propyleeniglykolia (E 1520) sekä 0,2 mg butyylihydroksitolueenia (E 321), ja 1 mg hajustetta sisältää 0,15 mg bentsyylialkoholia, sitraalia, sitronellolia, kumariinia, eugenolia, farnesolia, geraniolia, d-limoneenia ja linalolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Valkoinen tai lähes valkoinen, homogeeninen geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset ja vähintään 14 vuotta täyttäneet nuoret

Kivun paikalliseen, oireenmukaiseen hoitoon akuuteissa nyrjähdyksissä, venähdyksissä tai tylpissä ruhjevammoissa.

Valmiste on tarkoitettu lyhytaikaiseen käyttöön vähintään 14 vuotta täyttäneillä nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vähintään 14 vuotta täyttäneet nuoret:

Diclofenac ratiopharm -geeliä annostellaan kahdesti vuorokaudessa (mieluiten aamuin illoin).

Hoidettavan alueen koosta riippuen, iholle annostellaan noin kirsikan tai saksanpähkinän kokoinen nokare (vastaa 1–4 g) geeliä (23,2–92,8 mg diklofenaakin dietyyliamiinisuluaa, vastaten 20–80 mg diklofenaakkinatriumia). Edellä mainitut määrät riittävät 400–800 cm² kokoisen alueen hoitoon.

Enimmäismäärä geeliä vuorokaudessa on 8 g, mikä vastaa 185,6 mg diklofenaakin dietyyliamiinisuluaa (vastaa 160 mg diklofenaakkinatriumia).

Hoidon kesto riippuu oireista ja taustalla olevasta vaivasta. Diclofenac ratiopharm -geeliä ei saa käyttää yli 1 viikon ajan ilman lääkärin ohjeistusta.

Jos oireet pahenevat tai ne eivät lieviy 3–5 päivässä, on potilaan otettava yhteys lääkäriin.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat:

Annostusta ei tarvitse muuttaa. Haittavaikutusprofiilin vuoksi iäkkäiden potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse pienentää munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoa varten.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse pienentää maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoa varten.

Lapset ja nuoret (alle 14-vuotiaat):

Tiedot käytön turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ja alle 14-vuotiailla nuorilla ovat puutteelliset (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Iholle.

Ohut kerros geeliä annostellaan hoidettavalle alueelle ja hierotaan kevyesti ihoon. Kädet on pestävä levityksen jälkeen, elleivät kädet ole hoidettavaa aluetta.

Jos alue on tarkoitus peittää siteellä/tukisiteellä (ks. myös kohta 4.4), geelin on annettava kuivua muutaman minuutin ajan ennen siteen asettamista paikoilleen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joille asetyylisalisyylihappo tai jokin muu tulehduskipulääke on joskus aiheuttanut yliherkkyysreaktion, kuten astmaa, bronkospasmeja, urtikariaa tai akuutin riniittikohtauksen.
- Avohaavat, tulehtuneet tai infektoituneet ihoalueet sekä ihottumat ja limakalvot.
- Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).
- Alle 14-vuotiaat lapset ja nuoret.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systemisten haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois, jos iholle annosteltavaa diklofenaakkia käytetään laajoille ihoalueille ja pidemmän aikaa (ks. systeemisesti käytettävien diklofenaakin lääkemuojojen valmisteyhteenvedot).

Diclofenac ratiopharm -geeliä saa levittää ainoastaan ehjälle, terveelle ja vahingoittumattomalle iholle. Geelin joutumista silmiin tai suun limakalvoille on vältettävä, eikä sitä saa ottaa suun kautta.

Iholle annosteltavaa diklofenaakkia voi käyttää hengittävien siteiden kanssa, mutta sitä ei saa annostella okklusiosidosten (hengittämättömät sidokset) alle (ks. kohta 5.2).

Jos oireet pahenevat tai ne eivät lievity 3–5 päivän kuluessa, potilaan on otettava yhteys lääkäriin.

Potilailla, joilla on astma, heinänuha, turvonneet nenän limakalvot (ns. nenän polyyppeja), krooninen keuhkohtaumatauti tai jokin krooninen hengitystieinfektio (erityisesti heinänuhan kaltaisiin oireisiin yhdistyneinä) sekä potilaat, jotka ovat yliherkkiä mille tahansa kipu- tai reumalääkkeelle, on muita potilaita suurempi riski astmakohtauksille (ns. intoleranssi kipulääkkeille tai kipulääkeastma), paikallisille iho- ja limakalvoturvotuksille (ns. Quincken edeema) tai urtikarille, kun heitä hoidetaan Diclofenac ratiopharm -geelillä.

Näiden potilaiden hoidossa Diclofenac ratiopharm -geeliä saa käyttää vain tietyin varotoimenpitein (varautuminen hätätilanteisiin) ja suorassa lääkärin valvonnassa. Sama koskee potilaita, jotka ovat allergisia myös muille aineille ja esim. saavat niistä ihoreaktioita, kutinaa tai urtikariaa.

Jos ihottumaa ilmenee Diclofenac ratiopharm -hoidon aikana, on hoito keskeytettävä.

Hoidon aikana voi kehittyä valoherkkyyttä, joka ilmenee ihoreaktioina auringonvalolle altistumisen jälkeen.

Lapsia on estettävä koskettamasta geelillä hoidettuja ihoalueita.

Diclofenac ratiopharm 23,2 mg/g -geeli sisältää butyylihydroksitolueenia, joka saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

Tämä lääkevalmiste sisältää hajustetta, jossa on bentsyylialkoholia (0,15 mg/g), sitraalia, sitronellolia, kumariinia, eugenolia, farnesolia, geraniolia, d-limoneenia ja linalolia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholi voi lisäksi aiheuttaa lievää paikallisärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suosituksen mukaisessa käytössä yhteisvaikutukset ovat hyvin epätodennäköisiä, sillä diklofenaakin systeeminen imeytyminen iholle annosteltavista valmisteista on hyvin vähäistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Diklofenaakin paikallisen annostelun jälkeen saavutetaan pienemmät systeemiset lääkepitoisuudet kuin peroraalisia valmisteita käytettäessä. Systeemisesti imeytyvien tulehduskipulääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella suositellaan seuraavaa:

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö alkuraskauden aikana suurentaa keskenmenoriskiä sekä sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski suurenee alle 1 prosentista noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston myötä. Prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu lisäävän eläinalkioiden kuolemia sekä ennen kohdun limakalvoon kiinnittymistä, että sen jälkeen sekä lisäävän eläinten alkio- ja sikiökuolemia. Lisäksi useiden eri epämuodostumien (myös sydän- ja verisuoniepämuodostumien) ilmaantuvuuden on ilmoitettu suurentuneen eläimillä, jotka saivat prostaglandiinisynteesin estäjää organogeneesin aikana.

Diklofenaakkia ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää diklofenaakkia yrittäessään tulla raskaaksi tai ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, annoksen tulee olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat aiheuttaa

- sikiölle
 - kardiopulmonaarista toksisuutta (valtimotiehyen ennenaikaista sulkeutumista ja pulmonaarista hypertensiota)
 - munuaistoiminnan häiriöitä, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi, jonka yhteydessä esiintyy lapsiveden niukkuutta (oligohydramnion).
- äidille ja sikiölle raskauden lopussa
 - mahdollista verenvuotoajan pitenemistä (verihiutaleiden aggregaation heikentyminen, jota voi esiintyä jo hyvin pieniä annoksia käytettäessä)
 - kohdun supistuksien estymistä, mikä voi viivyttää tai pidentää synnytystä.

Näin ollen diklofenaakki on vasta-aiheinen kolmannen raskauskolmanneksen aikana

Imetys

Diklofenaakki kulkeutuu äidinmaitoon pieninä määrinä. Kun Diclofenac ratiopharm -geeliä käytetään hoitoannoksina, valmiste ei todennäköisesti kuitenkaan vaikuta imetettävään lapseen. Imettävillä naisilla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia, joten siksi valmistetta saa käyttää imetyksen aikana vain terveydenhuollon ammattilaisen ohjeistuksen mukaisesti. Tällöin Diclofenac ratiopharm -geeliä ei saa levittää rinnoille eikä muille laajoille ihoalueille, eikä sitä saa käyttää pitkiä aikoja (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Iholle annostellulla diklofenaakilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain seuraavia määritelmiä käyttäen: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$); *yleinen* ($\geq 1/100, < 1/10$); *melko harvinainen* ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); *harvinainen* ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$); *hyvin harvinainen* ($< 1/10\,000$); *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset ja niiden yleisyysluokat
Infektiot	<i>Hyvin harvinaiset:</i> Pustuloosi ihottuma
Immuunijärjestelmä	<i>Hyvin harvinaiset:</i> Yliherkkyys (urtikaria mukaan lukien), angioedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin harvinaiset:</i> Astma
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin harvinaiset:</i> Ruoansulatuskanavaan liittyvät vaivat
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleiset:</i> Dermatiitti (kosketusdermatiitti mukaan lukien), ihottuma, eryteema, ekseema, kutina <i>Melko harvinaiset:</i> Ihon hilseily, ihon kuivuminen, edeema <i>Harvinaiset:</i> Rakkulaihottuma <i>Hyvin harvinaiset:</i> Valoherkkyysreaktiot <i>Yleisyys tuntematon:</i> Polttava tunne annostelukohdassa, kuiva iho

Jos geeliä annostellaan laajoille ihoalueille pidemmän aikaa, riskiä systeemisen diklofenaakkiannostelun yhteydessä ilmeneville systeemisille haittavaikutuksille (esim. munuaisiin, maksaan tai ruoansulatuselimistöön liittyvät reaktiot, systeemiset yliherkkyysreaktiot) ei voida pois sulkea.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Iholle käytetyn diklofenaakin vähäisestä systeemisestä imeytymisestä johtuen yliannostus on epätodennäköinen.

Jos suositusannosta on huomattavasti ylitetty, tulee geeli poistaa iholta ja alue pestä vedellä.

Kuitenkin, jos iholle annosteltavaksi tarkoitettua diklofenaakkivalmistetta on vahingossa nielty (100 g:n putki sisältää 2 320 mg diklofenaakkidietyyliamiinia, vastaten 2 000 mg diklofenaakkinatriumia), voidaan odottaa samanlaisia haittavaikutuksia kuin on todettu systeemisen diklofenaakkiyliannostuksen jälkeen.

Jos vahingossa suun kautta otettu geeli aiheuttaa merkittäviä systeemisiä haittavaikutuksia, ne on hoidettava samalla tavalla kuin yleensä tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien myrkytysten oireita. Vatsahuuhtelua ja lääkehiilen antoa on harkittava etenkin, jos lääkkeen otosta on kulunut vain lyhyt aika.

Spesifistä antidoottia ei ole olemassa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lihas- ja nivelsärkyjen paikallishoitoon tarkoitetut valmisteet; paikallisesti käytettävät tulehduskipulääkkeet
ATC-koodi: M02AA15

Vaikutusmekanismi

Diklofenaakki on tehokas ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Sen terapeuttinen vaikutus perustuu pääosin syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) välityksellä tapahtuvaan prostaglandiinisynteesin estoon. Diklofenaakki on osoittanut prostaglandiinisynteesin eston kautta välittyvän tehonsa tavanomaisissa eläinkokeiden tulehdusmalleissa. Ihmisillä diklofenaakki lievittää tulehdustilaan liittyvää kipua, turvotusta ja kuumetta. Lisäksi diklofenaakki aikaansaa palautuvan, ADP:n ja kollageenin aikaansaaman trombosyyttiaggregaation eston.

Kliinisessä potilastutkimuksessa 23,2 mg diklofenaakin dietyyliamiinisuolaa/g sisältävällä geelillä saavutettiin kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä kivunlievitys (liikkeessä) kolmen päivän kuluttua hoidon aloittamisesta verrattuna lumelääkkeeseen. Lisäksi geelillä todettiin merkittävästi parantunutta jalanivelten toimintaa kolmen ensimmäisten hoitopäivien kuluessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon kautta elimistöön imeytyvän diklofenaakin määrä on suhteessa ihokosketuksen keston ja Diclofenac ratiopharm -geelillä hoidettavan ihoalueen kokoon, ja se riippuu sekä kokonaisannoksesta että ihon kosteusasteesta. Kun Diclofenac ratiopharm -geeliä levitetään paikallisesti polviin tai käsien niveliin, vaikuttava aine imeytyy vaihtelevassa määrin (diffuusioasteesta riippuen) ihon kautta, ja havaittavissa olevat pitoisuudet on todettavissa sekä plasmasta että annostelupaikan alaisesta kudoksesta. Nämä pitoisuudet vaihtelevat diffundoitumisen asteen mukaan.

Noin 6 % 500 cm²:n kokoiselle ihoalueelle annostelusta 2,5 gramman diklofenaakigeelin sisältämästä diklofenaakista imeytyy. Tämä on määritetty vertaamalla munuaisten kautta erittyneen diklofenaakin ja sen hydroksyloituneiden metaboliittien määrää geelin ja suun kautta tapahtuvan diklofenaakkinatriumin annostelun yhteydessä. Ihossa tapahtuvan akkumuloitumisen (varastoitumisen) vuoksi diklofenaakkia vapautuu pidemmän aikaa ihonalaisiin kudoksiin ja plasmaan. Okklusio (10 tuntia) voi kolminkertaistaa diklofenaakin perkutaanisen imeytymisen (pitoisuus seerumissa) aikuisilla.

Jakautuminen

Imeytyneestä diklofenaakista 99,7 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin (99,4 %). Diklofenaakigeelin aikaansaamat pitoisuudet plasmassa eivät ole riittävät selittämään havaitun terapeuttisen tehon. Teho sen sijaan todennäköisemmin johtuu merkittävästi suuremmista lääkepitoisuuksista annostelualueen alaisissa kudoksissa. Ominaisuuksiensa vuoksi (kuten lyhyt puoliintumisaika plasmassa,

alhainen pKa-arvo, pieni jakautumistilavuus ja korkea proteiineihin sitoutumisen aste) diklofenaakki hakeutuu tulehtuneeseen kudokseen.

Diklofenaakki jakautuu ja säilyy mieluiten syvällä sijaitsevilla tulehtuneissa kudoksissa, kuten nivelissä, joissa sen pitoisuus voi olla jopa 20 kertaa suurempi kuin plasmassa.

Biotransformaatio

Diklofenaakki muuttuu osittain glukuronisoitumalla suoraan, mutta pääasiassa ensin hydroksyloitumalla joko kerran tai useita kertoja erilaisiksi fenolijohdoksiksi, joista useimmat edelleen glukuronisoituvat. Fenolijohdoksista kaksi on biologisesti aktiivisia, kuitenkin paljon vähäisemmässä määrin kuin diklofenaakki.

Eliminaatio

Diklofenaakin kokonaispuhdistuma plasmassa on 263 ± 56 ml/min. Terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa on 1–2 tuntia. Myös neljän metaboliitin, mukaan lukien kaksi aktiivista metaboliittia, puoliintumisaika on lyhyt (1–3 tuntia). Yhdellä metaboliitilla (3-hydroksi-4-metoksidiklofenaakki) on pitempi puoliintumisaika. Tämä metaboliitti on kuitenkin käytännöllisesti katsoen inaktiivinen. Diklofenaakki ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan.

Ominaisuudet potilaissa:

Diklofenaakin tai sen metaboliittien kerääntymistä ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti tai kompensoitumaton kirroosi, diklofenaakin kinetiikka ja metabolia ovat samanlaisia kuin potilailla, joilla ei ole maksasairautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille lukuun ottamatta niitä riskejä, joita on kuvattu valmisteyhteenvedon muissa osissa. Eläinkokeissa diklofenaakin systeemisen pitkäaikaiskäytön toksisuus on pääosin ilmennyt ruoansulatuskanavan vaurioina ja haavaumina. Kaksi vuotta kestäneessä toksisuuskokeessa diklofenaakkihoitoa saaneilla rotilla todettiin annoksesta riippuva sydänveritulppien esiintyvyyden lisääntyminen.

Lisääntymistoksisuutta koskevissa eläinkokeissa systeemisesti annosteltu diklofenaakki aiheutti ovulaation eston kaneilla sekä implantaation häiriöitä ja häiriöitä varhaisessa alkionkehityksessä rotilla. Diklofenaakki myös pidensi tiineysaikaa ja synnytyksen kestoa. Diklofenaakin sikiötoksista potentiaalia selvitetiin kolmessa eri eläinlajissa (rotta, hiiri, kani). Sikiökuolemia ja sikiöiden kasvun hidastumista ilmeni emoilte toksisilla annostasoilla. Saatavilla olevien prekliinisten tietojen perusteella diklofenaakkia ei pidetä teratogeenisena aineena. Annokset, jotka jäivät alle emoilte toksisen tason, eivät vaikuttaneet mitenkään jälkeläisten syntymänjälkeiseen kehitykseen.

Diklofenaakki muodostaa ympäristöriskin vesistöille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isopropyylialkoholi
Propyleeniglykoli (E 1520)
Kokoylikaprylokapraatti
Nestemäinen parafiini
Karbomeeri
Makrogolisetostearyylietteri

Dietyyliamiini
Öljyhappo (E 570)
Butyylihydroksitolueeni (E 321)
Hajuste (sisältää sitronellolia, geraniolia, bentsyylialkoholia, linalolia, limoneenia, sitraalia, farnesolia, kumariinia, eugenolia)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisputkessa. Herkkä valolle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Geeli toimitetaan alumiinilla laminoidussa putkessa, jossa on PE-sinettirengas ja PP:stä valmistettu kierrekorkki. Pakkauskoot: 30 g, 50 g, 60 g, 100 g, 150 g ja 180 g/putki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä valmiste muodostaa ympäristöriskin (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36998

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diclofenac ratiopharm 23,2 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller diklofenak i form av 23,2 mg diklofenakdietylamin, vilket motsvarar 20 mg diklofenaknatrium.

Hjälpämnen med känd effekt

1 g gel innehåller 54 mg propylenglykol (E 1520) och 0,2 mg butylhydroxitoluen (E 321), och 1 mg av preparatets parfym innehåller 0,15 mg bensylalkohol, citral, citronellol, kumarin, eugenol, farnesol, geraniol, d-limonen och linalol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel.

Vit eller nästan vit, homogen gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna och ungdomar som fyllt minst 14 år

För lokal, symtomatisk behandling av smärta vid akuta sträckningar, vrickningar och kontusioner orsakade av trubbiga skador.

Hos ungdomar som fyllt minst 14 år är läkemedlet avsett för korttidsbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar som fyllt minst 14 år:

Diclofenac ratiopharm gelen appliceras 2 gånger dagligen (helst morgon och kväll).

Beroende på storleken av det område som ska behandlas, appliceras en mängd gel som motsvarar storleken av ett körsbär eller en valnöt, d.v.s. 1–4 g gel (23,2–92,8 mg diklofenakdietylaminsalt, motsvarande 20–80 mg diklofenaknatrium). Denna mängd räcker till för att behandla ett område på 400–800 cm².

Maximal dygnsdos är 8 g gel, vilket motsvarar 185,6 mg dietylaminsalt av diklofenak (motsvarar 160 mg diklofenaknatrium).

Behandlingens längd beror på symtom och bakomliggande orsak. Diclofenac ratiopharm ska inte användas i mer än 1 vecka i sträck utan instruktioner av läkare.

Om symtomen blir värre, eller om de inte lindras med en behandling på 3–5 dagar, ska patienten kontakta läkare.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter:

Inga särskilda dosjusteringar krävs. På grund av den potentiella biverkningsprofilen ska äldre patienter följas upp noggrant.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Inga dosjusteringar krävs hos patienter vars njurfunktion är nedsatt.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Inga dosjusteringar krävs hos patienter vars leverfunktion är nedsatt.

Barn och ungdomar (under 14 år):

Data gällande säkerhet och effekt hos barn och ungdomar under 14 år är bristfälliga (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Kutan användning.

Ett tunt lager gel appliceras på det område som ska behandlas och masseras lätt in i huden. Efter appliceringen ska händerna tvättas, om de inte utgör en del av det område som ska behandlas.

Om området ska täckas in med något bandage (se även avsnitt 4.4), ska gelen få torka på huden i några minuter innan bandaget läggs på.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som tidigare upplevt överkänslighetsreaktioner, såsom astma, bronkospasmer, urtikaria, akut rinit eller angioödem, i samband med acetylsalicylsyra eller NSAID-läkemedel.
- Öppna sår, hudinflammationer eller -infektioner, eksem och slemhinnor.
- Sista trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.6).
- Barn och ungdomar under 14 år.

4.4 Varningar och försiktighet

En möjlig risk för systemiska biverkningar kan inte uteslutas om lokalt applicerat diklofenak används över stora hudområden och under en längre tid (se produktresuméerna för systemiskt administrerat diklofenak).

Diclofenac ratiopharm gel får endast appliceras på hel, frisk hud fri från skador. Läkemedlet får inte komma i kontakt med ögon eller munslemhinnor, och gelen får inte tas via munnen.

Lokalt administrerat diklofenak kan användas i kombination med ett icke-ocklusivt förband, men inte med lufttäta ocklusiva förband (se avsnitt 5.2).

Om symtomen blir värre eller inte lindras inom 3–5 dagar, ska patienten kontakta läkare.

Patienter med astma, hösnuva, svullna nässlemhinnor (så kallade näspolyper), någon kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller kroniska luftvägsinfektioner (särskilt om dessa är förknippade med symtom som påminner om hösnuva), samt patienter som är överkänsliga för något smärtstillande eller antireumatiskt medel, löper ökad risk för astmaanfall (så kallad analgetikaintolerans/analgetisk astma), lokala hud- eller slemhinnesvullnader (så kallat Quinckes ödem) eller urtikaria då de behandlas med Diclofenac ratiopharm.

Hos dessa patienter får Diclofenac ratiopharm endast användas med iakttagande av särskilda försiktighetsåtgärder (med beredskap för nödsituationer) och under direkt övervakning av läkare. Samma gäller för patienter som också är allergiska mot andra ämnen och reagerar på dem med t.ex. hudreaktioner, klåda eller urtikaria.

Om hudutslag skulle uppkomma under behandlingen med Diclofenac ratiopharm gel, ska behandlingen avbrytas.

Ljuskänslighet med hudreaktioner efter exponering för solljus kan förekomma i samband med behandlingen.

Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att hindra barn från att vidröra områden som behandlats med gelen.

Diclofenac ratiopharm 23,2 mg/g gel innehåller butylhydroxitoluen, vilket kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktexem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

Detta läkemedel innehåller parfym med bensylalkohol (0,15 mg/g), citral, citronellol, kumarin, eugenol, farnesol, geraniol, d-limonen och linalol, vilka kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol kan dessutom orsaka mild lokal irritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom den systemiska absorptionen av diklofenak är mycket liten i samband med lokal applicering på huden, är det mycket osannolikt att interaktioner skulle förekomma vid bruk i enlighet med instruktionerna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Den systemiska koncentrationen av diklofenak är lägre i samband med lokal applicering på huden än vid peroral administrering. På basen av erfarenhet från behandling med NSAID-läkemedel med systemiskt upptag, är rekommendationerna som följer:

Graviditet

En hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller den embryonala/fosterutvecklingen på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildningar och gastroschisis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar 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 en ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryofetal död. En ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

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

Under den tredje trimestern av en graviditet kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta

- fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
 - störd njurfunktion, vilket kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.
- modern och fostret, vid graviditetens slut, för:
 - en möjlig förlängning av blödningstiden, vilket beror på en antiaggregationseffekt som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
 - hämning av uteruskontraktionerna, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

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

Amning

Diklofenak utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Vid terapeutiska doser av Diclofenac ratiopharm gel förväntas ändå ingen påverkan hos barn som ammas. På grund av brist på kontrollerade studier hos ammande kvinnor ska produkten dock endast användas enligt instruktioner av hälsovårdspersonal i samband med

amning, och Diclofenac ratiopharm gelen får inte appliceras på bröstet hos ammande kvinnor eller på andra stora hudtytor eller under en längre tid (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ett lokalt bruk av diklofenak på huden har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna anges nedan grupperade enligt organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras på följande sätt: *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).

Organsystem	Biverkningar och frekvenser
Infektioner och infestationer	<i>Mycket sällsynta</i> : Pustulösa utslag
Immunsystemet	<i>Mycket sällsynta</i> : Överkänslighet (inklusive urtikaria), angioödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket sällsynta</i> : Astma
Magtarmkanalen	<i>Mycket sällsynta</i> : Besvär som rör magtarmkanalen
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga</i> : Dermatitis (inklusive kontaktdermatit), hudutslag, erytem, eksem, klåda <i>Mindre vanliga</i> : Flagande hud, uttorkning av huden, ödem <i>Sällsynta</i> : Bullös dermatit <i>Mycket sällsynta</i> : Ljusöverkänslighetsreaktioner <i>Ingen känd frekvens</i> : En brännande känsla vid applikationsstället, torr hud

När gelen appliceras på större hudområden under en längre tid kan en risk för sådana systemiska biverkningar (t.ex. biverkningar som rör njurar, lever eller magtarmkanalen, systemiska överkänslighetsreaktioner) som förekommer vid systemiskt bruk av diklofenak inte uteslutas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdosering anses osannolik, eftersom den systemiska absorptionen i samband med begränsad kutan användning är liten.

Om den rekommenderade dosen överskridits i betydande grad, ska gelen avlägsnas från huden och området tvättas av med vatten.

Samma biverkningar som observerats i samband med överdosering av systemiskt diklofenak kan förekomma om diklofenak för lokalt bruk på huden av misstag intagits via munnen (1 tub på 100 g innehåller 2 320 mg diklofenakdietylamin, vilket motsvarar 2 000 mg diklofenaknatrium).

Om oavsiktlig nedsväljning resulterar i betydande systemiska biverkningar, bör allmänna behandlingsåtgärder som normalt vidtas vid förgiftning med NSAID-läkemedel vidtas. Ventrikelsköljning och administrering av aktivt kol ska övervägas särskilt i fall där endast en kort tid förflutit sedan intaget av läkemedlet.

Det finns ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Utvärtes medel vid led- och muskelsmärter; antiinflammatoriska medel, icke-steroider för utvärtes bruk

ATC-kod: M02AA15

Verkningsmekanism

Diklofenak är ett effektivt antiinflammatoriskt medel av icke-steroid natur (NSAID). Dess terapeutiska effekt förmedlas främst via en hämning av prostaglandinsyntesen via cyklooxygenas-2 (COX-2). Diklofenaks effekt via prostaglandinsynteshämning har visats i konventionella djurförsöksmodeller för inflammation. Hos människa lindrar diklofenak inflammationsrelaterad smärta, svullnad och feber. Dessutom ger diklofenak en reversibel hämning av ADP- och kollageninducerad trombocytaggregation.

I en klinisk patientstudie gav gel med 23,2 mg diklofenakdietylaminsalt per gram en kliniskt och statistiskt sett betydande smärtlindring (i rörelse) tre dagar efter behandlingsstart i jämförelse mot placebo. Gelen förbättrade dessutom funktionen i fotlederna i betydande grad inom de tre första dagarna av behandlingen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mängden diklofenak som absorberas via huden står i proportion till den tid under vilken Diclofenac ratiopharm gelen är i kontakt med huden samt det behandlade områdets storlek, och beror både på den applicerade totaldosen och hudens fuktighetsgrad. Efter lokal applicering av Diclofenac ratiopharm gel på knän eller handens leder, kommer den aktiva substansen att sugas upp i varierande grad (beroende på diffusionshastigheten) och i detekterbara halter i så väl plasma som vävnader under applikationsstället. Cirka 6 % av den mängd diklofenak som en dos diklofenakgel på 2,5 gram innehåller och som applicerats över ett hudområde på 500 cm² kommer att sugas upp. Detta har konstaterats genom en jämförelse av mängderna diklofenak och dess hydroxylerade metaboliter som utsöndrats via njurarna efter dosering av diklofenak i form av gel och diklofenaknatrium via munnen. På grund av den ackumulering (upplagring) av diklofenak som sker i huden, kommer diklofenak att frigöras under en längre tid till underhudsvävnaderna och plasma. Ocklusion (10 timmar) kan tredubbla det perkutana upptaget av diklofenak (halten i serum) hos vuxna.

Distribution

Diklofenak binds till plasmaproteinerna till 99,7 %, och huvudsakligen till albumin (99,4 %). De plasmanivåer som uppnås efter applicering av diklofenakgel är inte tillräckligt höga för att förklara den terapeutiska effekt som uppnås, utan effekten beror mer sannolikt på de betydligt högre läkemedelskoncentrationer som uppnås i vävnaderna under applikationsstället. Tack vare sina egenskaper (såsom en kort halveringstid i plasma, lågt pKa-värde, liten distributionsvolym och hög grad av proteinbinding) innehar diklofenak en affinitet till inflammerad vävnad.

Diklofenak distribueras till, och stannar helst kvar i djupare belägna, inflammerade vävnader (såsom i lederna), där halterna konstaterats vara upp till 20 gånger högre än i plasma.

Metabolism

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

Eliminering

Total systemisk clearance av diklofenak från plasma är 263 ± 56 ml/min. Den terminala halveringstiden i plasma är 1–2 timmar. Fyra av metaboliterna, inklusive de två aktiva, har också en kort halveringstid i plasma på 1–3 timmar. En av metaboliterna, 3'-hydroxy-4'-metoxy-diklofenak, har längre halveringstid men är praktiskt taget inaktiv. Diklofenak och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen.

Egenskaper hos patienterna:

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver den information som finns angiven i övriga delar av denna produktresumé. I djurförsök har kronisk toxicitet orsakad av systemiskt administrerat diklofenak huvudsakligen tagit sig uttryck som gastrointestinala lesioner och sår. I en toxicitetsstudie på 2 år observerades en dosberoende ökning av förekomsten av hjärttromboser hos råttor som behandlats med diklofenak.

I djurförsök gällande reproduktionstoxikologiska effekter orsakade systemiskt administrerat diklofenak en inhibering av ovulationen hos kaniner och störningar i implantation samt tidig embryonal utveckling hos råttor. Diklofenak ledde till förlängd dräktighetstid och utdraget förlossningsförlopp. Den embryotoxiska potentialen hos diklofenak undersöktes hos tre djurarter (råtta, mus, kanin). Fosterdöd och fördröjd tillväxt förekom vid maternellt toxiska doser. På basen av prekliniska data anses diklofenak vara icke-teratogent. Doser som låg under den maternellt toxiska nivån hade ingen inverkan på den postnatale utvecklingen hos avkomman.

Diklofenak utgör en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isopropylalkohol

Propylenglykol (E 1520)

Kokoylkaprylokaprat

Flytande paraffin

Karbomer

Makrogolcetostearyleter

Dietylamin

Oljesyra (E 570)

Butylhydroxitoluen (E 321)

Parfym (innehåller citronellol, geraniol, bensylalkohol, linalol, limonen, citral, farnesol, kumarin, eugenol)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originaltuben. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gelen levereras i tuber laminerade med aluminium och förslutna med försegling av PE och skruvlock av PP.
Förpackningsstorlekar: 30 g, 50 g, 60 g, 100 g, 150 g, 180 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel utgör en miljörisk (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36998

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.6.2020