

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diclomex 50 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Diklofenaakkinatrium, 50 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Valmisteen kuvaus: Kellertävä, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, halk. 9,3 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tulehdusperäiset ja degeneratiiviset reumamuodot: Nivelreuma ja sen kaltaiset polyartriitin muodot, selkärankareuma, spondylartriitti ja nivelrikko. Pehmytosareuma sekä posttraumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus- ja kiputilat, myös odontologiassa. Primaarinen dysmenorrea.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

Aikuiset ja yli 50 kg painavat lapset:

Yleensä alkuannos on 100–150 mg vuorokaudessa. Lievimmissä tapauksissa ja pitkäaikaishoidossa riittää tavallisesti 50–100 mg vuorokaudessa. Vuorokausiannos tulee antaa 2–3 erässä.

Primaarinen dysmenorrea:

Annos on 50–150 mg vuorokaudessa annettuna 2–3 erässä. Annostus on määrättävä yksilöllisesti. Aluksi käytetään pienempää annosta (50–100 mg/vrk), jota vähitellen suurennetaan useiden syklien aikana. Hoito aloitetaan ensioireiden ilmaantuessa ja sitä jatketaan oireiden voimakkuudesta riippuen muutamia päiviä.

Ikääntyneet henkilöt:

Alinta tehokasta annosta tulisi käyttää etenkin hoidettaessa heikkokuntoisia ja ruumiinpainoltaan kevyitä potilaita (ks. myös kohta 4.4)

Pediatriset potilaat:

Ei sovellu alle 50 kg painoisille lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Enterotabletit on nieltävä kokonaisina pienen nestemäärän kera mieluiten ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava, verenvuoto tai puhkeaminen.
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).

- Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).
- Vaikea maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.
- Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) tavoin diklofenaakin käyttö on vasta-aiheista myös potilailla, joilla asetyylisalisyylihappo tai jokin muu NSAID-lääke laukaisee astma-, urtikaria- tai akuutin riniittikohtauksen, angioedeeman tai sokin.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät vaikutukset).

Diklofenaakkia ei pidä käyttää yhdessä muiden systeemisten NSAID-lääkkeiden kanssa (mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet, eli koksibit), sillä yhteiskäytössä ei ole nähty osoitusta synergistisistä eduista ja yhteiskäyttö voi lisätä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Peruseriaatteena varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Etenkin pienipainoisille, hauraille vanhuksille olisi määrättävä pienintä mahdollista, riittävän tehokasta annosta (ks. kohta 4.2).

Kuten muidenkin NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä, diklofenaakin käytössä voi harvoissa tapauksissa ilmetä allergisia reaktioita (myös anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita) riippumatta siitä, onko potilas aiemmin altistunut diklofenaakille vai ei (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyysoireet voivat edetä akuuttiin koronaarioireyhtymään (Kounisin oireyhtymä) saakka; eli vakavaan allergiseen reaktioon, joka voi johtaa sydäninfarktiin. Tällaiseen reaktioon viittaava oire voi olla rintakipu diklofenaakin aiheuttaman allergisen reaktion yhteydessä.

Muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tavoin diklofenaakki voi farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi peittää infektion merkkejä ja oireita. Näin ollen lääkkeen käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa infektioille alttiita potilaita.

Nivelrikossa lääkkeen käyttö voidaan keskeyttää, jos oireet helpottuvat.

Diklofenaakki-pitkäaikaishoidon aikana - kuten muitakin ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä käytettäessä - verenkuvan sekä maksan ja munuaisten toiminnan seuraaminen on suotavaa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat vaikutukset

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden (myös diklofenaakin) käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista. Tällaisten reaktioiden seuraukset ovat yleensä vakavammat iäkkäillä potilailla. Jos ilmenee ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava diklofenaakin käyttö.

Kuten kaikkien NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä, on diklofenaakkihoitoa saavien potilaiden tilaa seurattava huolellisesti, ja erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä diklofenaakkia sellaisille potilaille, joilla esiintyy ruoansulatuselimistön häiriöön viittaavia oireita, tai joilla on aikaisemmin ilmennyt mahdolliseen maha- tai pohjukaissuolihaavaan, verenvuotoon tai perforaatioon viittaavia oireita (ks. kohta 4.8). Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan haavauma ja etenkin, jos haavaumaan on liittynyt verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3). NSAID-lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia esiintyy useammin iäkkäillä kuin nuoremmilla potilailla, ja tämä koskee etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoja ja perforaatioita, jotka saattavat olla kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten riskin pienentämiseksi hoito on aloitettava ja

ylläpidettävä mahdollisimman pienellä annoksella hoidettaessa sellaisia potilaita, joilla aiemmin on ollut maha- tai pohjukaissuolihaavauma, ja etenkin, jos tähän on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio. Sama koskee myös iäkkäitä potilaita.

Suojaavien lääkkeiden, kuten protonipumpun estäjien tai misoprostolin määräämistä on myös harkittava em. potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Varovaisuutta suositellaan noudatettavan hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten systeemisiä kortikosteroideja, antikoagulantteja (kuten varfariini), verihiutaleiden aggregaatiota estäviä lääkkeitä (kuten asetyylisalisyylihappo) tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Diclomexin käyttö.

Huolelliseen lääkärin seurantaan ja varovaisuuteen on myös syytä anettaessa tulehduskipulääkkeitä potilaille, joilla on haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä näiden sairauksien oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Tulehduskipulääkkeisiin, kuten diklofenaakkiin, voi liittyä tavallista suurempi riski ruoansulatuskanavan anastomoosin vuotoon. Huolellista seurantaa ja varovaisuutta suositellaan diklofenaakin käytössä ruoansulatuskanavaan kohdistuneiden leikkaustoimenpiteiden jälkeen.

Vaikutukset maksaan

Huolellista lääkärin seurantaa tarvitaan, kun diklofenaakia määrätään potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, sillä heidän tilansa voi pahentua.

Muiden NSAID-hoitojen tavoin yhden tai useamman maksa-arvon nousu on mahdollista diklofenaakin käytön yhteydessä. Pitkäaikaishoidossa säännöllinen maksan toiminnan seuranta on suositeltava varotoimi. Jos normaalista poikkeavat maksa-arvot jäävät pysyviksi tai huononevat entisestään, tai jos potilaalla ilmenee maksasairauteen viittaavia kliinisiä oireita tai muita oireita (esim. eosinofiliaa, ihottumaa tms.), on diklofenaakkihoito keskeytettävä. Hepatiitti voi puhjeta diklofenaakin käytön yhteydessä ilman varoittavia esioireita.

Varovaisuuteen on myös syytä hoidettaessa hepaattista porfyriaa sairastavia potilaita, sillä diklofenaakki voi laukaista kohtauksen.

Vaikutukset munuaisiin

Tulehduskipulääkkeiden (myös diklofenaakin) käyttöön on ilmoitettu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia. Siksi erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä diklofenaakia potilaille, joiden sydämen tai munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on tai on ollut kohonnut verenpaine. Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa iäkkäitä henkilöitä tai potilaita, jotka saavat samanaikaista diureettihoitoa tai muita lääkkeitä, joilla saattaa olla merkittävästi heikentävä vaikutus munuaisten toimintaan, tai potilaita, joilla on jostakin syystä johtuva ekstrasellulaarisen nesteen vajaus (esim. suurehkoihin kirurgisiin toimenpiteisiin valmistautuvat tai niistä toipumassa olevat potilaat) (ks. kohta 4.3). Munuaisten toiminnan seuranta on suositeltava varotoimi näissä tapauksissa. Hoidon keskeyttämisen jälkeen potilaan tila yleensä palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle.

Ihoon kohdistuvat vaikutukset

NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu vaikeita ja joskus jopa kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Tällaisten reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa, ja reaktiot ovat suurimmassa osassa tapauksista alkaneet ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Diklofenaakin käyttö on keskeytettävä heti, jos potilaalla ilmenee merkkejä

ihottumasta tai limakalvoahaavauksista, tai jos hänellä esiintyy muita yliherkkyyteen viittaavia oireita.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Kliiniset tutkimukset ja epidemiologiset tiedot osoittavat yksiselitteisesti diklofenaakin lisäävän valtimotukosten (esim. sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riskiä etenkin suuria annoksia käytettäessä (150 mg vuorokaudessa) ja pitkäaikaisessa käytössä (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/ vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriötä.

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on merkittäviä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi).

Samantapaista harkintaa tulee käyttää ennen pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä sairastua kardiovaskulaariiseen sairauteen (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi).

Koska diklofenaakkiin liittyvät kardiovaskulaaririskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai hoidon pituutta lisätään, on aina käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta ja lyhimmän mahdollisen ajan. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain.

Hematologiset vaikutukset

Diclomex-tabletteja suositellaan vain lyhytaikaista hoitoa varten. Pitkään jatkuvan diklofenaakkihoidon aikana (kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä käytettäessä) veren kuvan seuraaminen on suotavaa.

Muiden NSAID-lääkkeiden tavoin diklofenaakki saattaa estää palautuvasti verihytaleiden aggregaatiota. Potilaita, jotka kärsivät veren hyytymishäiriöistä, joilla esiintyy verenvuototaipumusta tai hematologisia poikkeavuuksia tai jotka saavat antikoagulanttihoitoa, on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

Astma

Potilailla, joilla on astma, kausittaista allergista nuhaa, nenän limakalvojen turvotusta (eli nenän polyypppeja), krooninen keuhkoahaumatauti tai kroonisia hengitysteiden infektioita (erityisesti allergisen nuhan kaltaisiin oireisiin yhdistyneinä), tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat reaktiot, kuten astman paheneminen (ns. intoleranssi kipulääkkeille tai kipulääkeastma), Quincken edeema ja urtikaria ovat yleisempiä kuin muilla potilailla. Sen vuoksi erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavan hoidettaessa näitä potilaita (ensiapuvalmius). Tämä koskee myös potilaita, jotka ovat allergisia muille aineille, esim. potilaat, joilla on ollut ihoreaktioita, kutinaa tai urtikariaa.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa diklofenaakkia potilaille, joilla on tai on ollut keuhkoastma, sillä NSAID-lääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen bronkospasmeja tällaisille potilaille.

Hedelmällisyys

Diklofenaakin käyttö voi heikentää naisten hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta toivoville naisille. Diklofenaakkihoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraaviin yhteisvaikutuksiin sisältyvät sekä diklofenaakkienterotableteilla että muilla diklofenaakin

lääkemuodoilla todetut interaktiot.

Litium:

Yhteiskäytössä diklofenaakki saattaa suurentaa litiumin pitoisuutta plasmassa. Litiumpitoisuuden seuranta seerumista suositellaan.

Digoksiini:

Yhteiskäytössä diklofenaakki saattaa suurentaa digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Digoksiinipitoisuuden seuranta seerumista on suositeltavaa.

Diureetit ja verenpainetta alentavat lääkkeet

Muiden NSAID-lääkkeiden tavoin, samanaikainen diklofenaakin käyttö diureettien tai verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. beetasalpaajat, ACE:n estäjät) kanssa saattaa aiheuttaa niiden verenpainetta alentavan vaikutuksen vähenemistä. Sen vuoksi yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja potilaiden (joiden munuaisten toiminta on heikentynyt; esim. potilaat, joilla on nestehukka), erityisesti iäkkäiden, verenpainetta tulee mitata määräjain. Potilaiden pitää saada riittävästi nestettä ja harkinnan mukaan heidän munuaistensa toimintaa on tarkkailtava yhteislääkityksen aloittamisen yhteydessä ja määräjain sen jälkeen (erityisesti diureetteja tai ACE:n estäjiä annettaessa) lisääntyneen munuaistoksisuuden riskin takia.

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Samanaikainen hoito kaliumia säästävillä diureeteilla voi johtaa kaliumpitoisuuden nousuun seerumissa, joten yhteiskäyttö vaatii säännöllistä seuranta (ks. kohta 4.4).

Muut steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) ja kortikosteroidit

Samanaikainen hoito diklofenaakilla ja muilla systeemisillä, steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä tai kortikosteroideilla saattaa edistää ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantumista (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit ja verihiihtaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet

Yhteiskäytössä suositellaan noudattamaan varovaisuutta, sillä samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4). Kliinisten tutkimusten tuloksissa ei kuitenkaan ole nähty viitteitä siitä, että diklofenaakilla olisi vaikutusta antikoagulanttien toimintaan, mutta tästä huolimatta on saatu raportteja lisääntyneestä verenvuotoriskistä sellaisilla potilailla, jotka ovat saaneet diklofenaakia yhdessä antikoagulanttien kanssa. Tällaisten potilaiden huolellinen seuranta on siksi suositeltavaa.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)

SSRI-lääkkeiden ja systeemisten NSAID-lääkkeiden (myös diklofenaakin) samanaikainen käyttö voi lisätä ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

Diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet

Kliinisissä tutkimuksissa diklofenaakin ei ole todettu vaikuttavan suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tehoon. Hypoglykeemisiä ja hyperglykeemisiä vaikutuksia, jotka ovat vaatineet diabeteslääkkeen annoksen muuttamista, on kuitenkin yksittäistapauksissa ilmoitettu diklofenaakkilääkityksen aikana. Tästä syystä verensokerin seuranta suositellaan varotoimenpiteenä yhteislääkityksen aikana.

Metotreksaatti

Diklofenaakki voi estää metotreksaatin tubulaarista erittymistä munuaisista, mikä puolestaan johtaa metotreksaattipitoisuuden nousuun. Varovaisuutta on noudatettava, kun tulehduskipulääkkeitä, diklofenaakki mukaan lukien, annetaan alle 24 tuntia ennen tai jälkeen metotreksaatin, sillä metotreksaattipitoisuus veressä saattaa suurentua ja toksisuus sitä kautta lisääntyä.

Siklosporiini

Diklofenaakki voi muiden NSAID-lääkkeiden tavoin lisätä siklosporiinin munuaistoksisuutta munuaisten prostaglandiineihin suuntautuvan vaikutuksensa vuoksi. Tämän takia diklofenaakia on määrättävä tavanomaista pienemmin annoksin potilaille, jotka saavat siklosporiinia.

Kinoloniryhmän bakteerilääkkeet

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu kouristuksia, jotka ovat saattaneet johtua kinolonien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaisesta käytöstä. Näitä kouristuksia voi ilmetä sekä potilailla, joilla on ollut epileptisiä tai muita kouristuskohtauksia aiemmin, että potilailla, joilla tällaisia ei aiemmin ole esiintynyt. Näin ollen varovaisuuteen on syytä harkittaessa kinoloniantibiootin määräämistä potilaalle, joka käyttää NSAID-lääkettä.

Fenytoiini

Jos fenytoiinia käytetään samanaikaisesti diklofenaakin kanssa, suositellaan fenytoiinipitoisuuden seurantaan plasmasta, sillä fenytoiinialtistuksen odotetaan tällöin lisääntyvän.

Kolestipoli ja kolestyramiini

Nämä aineet saattavat edistää tai hidastaa diklofenaakin imeytymistä. Diklofenaakkia sisältävää lääkettä olisi siksi mieluiten otettava vähintään tuntia ennen tai 4–6 tuntia jälkeen kolestipolin/kolestyramiinin käytön.

Voimakkaat CYP2C9:n estäjät

Varovaisuuteen on syytä määrättäessä diklofenaakkia yhdessä voimakkaiden CYP2C9:n estäjien (kuten sulfiinipyratsonin ja vorikonatsolin) kanssa, sillä yhteiskäytön seurauksena saattaa olla merkittävä diklofenaakin huippupitoisuuden nousu plasmassa ja diklofenaakkialtistuksen kasvu. Tämä vaikutus johtuu diklofenaakin metabolian estymisestä.

Mifepristoni:

Tulehduskipulääkkeitä ei pitäisi käyttää 8–12 päivään mifepristonin annostelun jälkeen, sillä ne saattavat vähentää mifepristonin tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

20. raskausviikosta alkaen diklofenaakin käyttö voi aiheuttaa oligohydramnionia sikiön munuaisten toimintahäiriön seurauksena. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja tilanne yleensä korjaantuu, kun hoito lopetetaan. Lisäksi toisen raskauskolmanneksen aikaisen käytön jälkeen on raportoitu valtimotiehyen kuroumaa, mikä useimmiten on korjaantunut diklofenaakkihoidon lopettamisen jälkeen. Diklofenaakkia ei saa antaa raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää diklofenaakkia yrittäessään tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. Oligohydramnionin sekä valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaan, kun diklofenaakille on altistuttu useita päiviä raskausviikolla 20 tai sen jälkeen. Diklofenaakin käyttö on lopetettava, jos oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön seuraaville:

- kardiopulmonaarinen toksisuus (valtimotiehyen ennenaikainen supistuminen/sulkeutuminen ja pulmonaalihypertensio)
- munuaisten toimintahäiriö (ks. edellä olevat tiedot)

äidin raskauden loppuvaiheessa ja vastasyntyneen seuraaville:

- verenvuodon keston mahdollinen pidentyminen, hyytymistä estävä vaikutus, jota voi esiintyä myös hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estyminen, joka aiheuttaa synnytyksen viivästymistä tai pitkittymistä.

Näin ollen diklofenaakki on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys:

Muiden NSAID-lääkkeiden tavoin diklofenaakki erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Diklofenaakia ei siten pidä käyttää imetysaikana, jotta vältytään mahdollisilta lapsen kohdistuvilta haittavaikutuksilta.

Hedelmällisyys

Kuten muutkin steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, diklofenaakki saattaa heikentää naisten fertiilitettä, eikä sitä näin ollen suositella raskautta suunnitteleville naisille. Diklofenaakin käytön lopettamista on harkittava sellaisten naisten osalta, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi ja joille tehdään fertiilitettitutkimuksia (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaiden, joilla ilmenee näköhäiriöitä, huimausta, pyöräytystä, uneliaisuutta tai muita keskushermoston toimintahäiriöitä diklofenaakin käytön yhteydessä, on pidättäydyttävä autolla ajamisesta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset (taulukko 1) on esitetty ryhmiteltyinä yleisyytensä mukaan, yleisimmästä harvinaisimpaan, ja seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko käsittää sekä lyhytaikaisen että pitkäaikaisen käytön yhteydessä ilmoitetut tapaukset.

Seuraavat haittavaikutukset ovat pääasiassa annosriippuvia ja yksilöllistä vaihtelua voi esiintyä. Tämä koskee etenkin ruuansulatuskanavan verenvuotoriskiä (gastriitti, eroosio, ulkukset), joka riippuu sekä annoksen suuruudesta että hoidon kestosta.

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruuansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus hengenvaarallisia - etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivojat, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

Taulukko 1

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinaiset:	Trombosytopenia, leukopenia, anemia (mukaan lukien hemolyyttinen ja aplastinen anemia), agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset:	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien hypotensio ja sokki)
Hyvin harvinaiset:	Angioneuroottinen edeema (mukaan lukien kasvojen turvotus)
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin harvinaiset:	Desorientaatio, masennus, unettomuus,

	painajaisunet, ärtyneisyys, psykoottiset häiriöt
<i>Hermosto</i>	
Yleiset:	Päänsärky, huimaus
Harvinaiset:	Uneliaisuus
Hyvin harvinaiset:	Parestesiat, muistihäiriöt, kouristelut, ahdistuneisuus, vapina, aseptinen meningiitti, makuaistimusten muutokset, aivoverenkiertotapahtumat
<i>Silmät</i>	
Hyvin harvinaiset:	Näköhäiriöt, näön hämärtyminen, kahtena näkeminen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Yleiset:	Pyörrytys
Hyvin harvinaiset:	Tinnitus, heikentynyt kuulo
<i>Sydän</i>	
Hyvin harvinaiset:	Sydämentykytys, rintakivut, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
Yleisyys tuntematon:	Akuutti koronaarioireyhtymä (Kounisin oireyhtymä)
<i>Verisuonisto</i>	
Hyvin harvinaiset:	Hypertensio, vaskuliitti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Harvinaiset:	Astma (mukaan lukien hengenahdistus)
Hyvin harvinaiset:	Pneumoniitti
<i>Ruoansulauselimistö</i>	
Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakivut, ilmavaivat, ruokahaluttomuus
Harvinaiset:	Gastriitti, ruoansulatuskanavan verenvuodot, verioksenmukset, veriripuli, mustat ulosteet, ruoansulatuskanavan haavauma (johon voi liittyä verenvuotoa tai perforaatio)
Hyvin harvinaiset:	Koliitti (mukaan lukien hemorraginen koliitti ja haavaisen paksusuolentulehduksen tai Crohnin taudin paheneminen), ummetus, stomatiitti (mukaan lukien haavainen stomatiitti), glossiitti, ruokatorveen liittyvät häiriöt, tyräntapaiset kuroumat suolistossa, pankreatiitti
Tuntematon:	Iskeeminen koliitti
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleiset:	Kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	Hepatiitti, keltaisuus, maksan toimintahäiriöt
Hyvin harvinaiset:	Fulminantti hepatiitti, maksanekroosi, maksan vajaatoiminta
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleiset:	Ihottuma
Harvinaiset:	Urtikaria
Hyvin harvinaiset:	Rakkulaiset ihoreaktiot, ekseema, eryteema, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), eksfoliativinen dermatiitti, hiustenlähtö, valoyliherkkyysoireyhtymä, purppura, allerginen purppura, kutina
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Hyvin harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus, proteinuria, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinfriitti, munuaisnystyjen nekroosi

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Harvinaiset:	Edeema
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Hyvin harvinaiset:	Impotenssi

Kliinisen tutkimustiedon ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäaikaiseen käyttöön voi liittyä kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (katso kohdat 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Diklofenaakin yliannostukselle ei tunneta tyypillistä kliinistä kuvaa. Yliannostus voi aiheuttaa oireita, kuten oksentelua, ruoansulatuskanavan verenvuotoa, ripulia, heitehuimausta, tinnitusta ja kouristuksia. Vakavissa yliannostelutapauksissa on syytä ottaa välittömästi yhteys sairaalaan tai Myrkytystietokeskukseen, puh. (09) 471 977. Merkittävässä myrkytyksessä akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksavauriot ovat mahdollisia.

Hoitotoimet

Akuutin NSAID-myrkytyksen (ja myös diklofenaakki-myrkytyksen) hoito tarkoittaa pääasiassa tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa. Tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa on annettava sellaisten komplikaatioiden kuin esim. hypotension, munuaisten toiminnanvajausten, kouristusten, ruoansulatuskanavaan liittyvien häiriöiden ja hengitysympäristön voittamiseksi. Erityiset hoitotoimenpiteet, kuten pakotettu diureesi, dialyysi tai hemoperfuusio, eivät todennäköisesti auta steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (diklofenaakki mukaan lukien) poistamisessa elimistöstä johtuen NSAID-lääkkeiden voimakkaasta proteiineihin sitoutumisesta ja laajasta metaboliasta. Diklofenaakin imeytymistä ruoansulatuskanavasta on pyrittävä estämään mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Lääkehiilen antoa voidaan harkita mahdollisesti toksisen yliannoksen jälkeen, ja mahan dekontaminaatiota (esim. oksennuttamista, mahahuuhtelua) voidaan harkita mahdollisesti henkeä uhkaavan yliannoksen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: M01AB05

Diklofenaakki on aryylietikkahappojohdannaisiin kuuluva ei-steroidinen anti-inflammatorinen aine. Diklofenaakilla on anti-inflammatorisia, anageettisia ja antipyreettisiä vaikutuksia. Sen kuten muidenkin ei-steroidisten anti-inflammatoristen aineiden vaikutus perustuu ainakin osittain prostaglandiinin synteesiä arakidonihaposta katalysoivan syklo-oksigenaasientsyymien estämiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Diklofenaakki imeytyy nopeasti ja täydellisesti suun kautta annettaessa. Plasman enimmäispitoisuus saavutetaan keskimäärin 2 tunnissa Diclomex 50 mg enterotabletin nauttimisen jälkeen. Puoliintumisaika plasmassa on 0,5-2 tuntia. Diklofenaakki sitoutuu plasman proteiineihin yli 99 %:sti. Diklofenaakki

metaboloituu aromaattisen renkaan hydroksyloitumis- ja sulfatoitumistuotteiksi ja ainoastaan noin 1 % erittyy muuttumattomana. Hydroksyloidun päämetaboliitin anti-inflammatorinen vaikutus on 3 % diklofenaakin tehosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Diklofenaakilla suoritetuissa tutkimuksissa ei ole todettu viitteitä mutageenisista tai karsinogeenisista vaikutuksista. Reproduktiotutkimuksissa on todettu mahdollisen kohdun polteheikkouden ja/tai ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen riski, vaikutus, joka on yhteinen kaikille ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille. Lisäksi viimeaikaisissa tutkimuksissa on saatu viitteitä suulakihalkiona ilmenevästä teratogeenisestä vaikutuksesta hiirillä. Tämä vaikutus on todettu kaikilla tutkituilla ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä ja sen katsotaan johtuvan prostaglandiini-inhibiitiosta. Kliinisessä käytössä ei ole kuitenkaan todettu mitään teratogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa,
natriumtärkkelysglykolaatti,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
talkki,
natriumstearyylifumaraatti,
hypromelloosi,
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) (Ph. Eur.),
trietyylisitraatti,
makrogoli 6000,
titaanidioksidi (E 171),
rautaoksidi (E 172),
kinoliinikehäinen (E 104).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C lämpötilassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98x1, 100 ja 500x1 enterotablettia PVC/Aläpipainopakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10180

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.03.1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diclomex 50 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Diklofenaknatrium 50 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Preparatets utseende: Gulskiftande, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med en diameter på 9,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Inflammatoriska och degenerativa former av reumatiska sjukdomar: Ledgångsreumatism och likartade former av polyartrit, ankyloserande spondylit, spondylartit och artros. Mjukdelsreumatism samt posttraumatiska och postoperativa smärt- och inflammatoriska tillstånd (även inom odontologi). Primär dysmenorré.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förekomsten av biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som krävs för behandling av symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna och barn som väger över 50 kg:

Startdosen är vanligen 100–150 mg per dygn. I lindrigare fall och vid långtidsbehandling räcker vanligen en dos på 50–100 mg dagligen. Dygnsdosen ska tas fördelad på 2–3 deldoser.

Primär dysmenorré:

Dosen är 50–150 mg per dygn, fördelat på 2–3 deldoser. Dosen bör anpassas individuellt. Behandlingen inleds med en låg dos (50–100 mg/dygn) som småningom ökas under loppet av flera cykler. Behandling ska inledas vid de första symtomen och fortsättas i några dagars tid beroende på symtomens svårighetsgrad.

Äldre personer:

Minsta effektiva dos ska användas särskilt vid behandling av sköra äldre personer med låg kroppsvikt (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population:

Läkemedlet lämpar sig inte för barn som väger mindre än 50 kg.

Administreringsätt

Oral användning.

Enterotabletterna ska sväljas hela tillsammans med en liten mängd vätska, helst före måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktivt ventrikel- eller duodenalsår, -blödning eller -perforation.
- Gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare bruk av NSAID i anamnesen.
- Akut ventrikel- eller duodenalsår, blödning i samband med sådant eller tidigare återkommande episoder (minst två bekräftade separata episoder).
- Sista trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.6).
- Svår njur-, lever- eller hjärtinsufficiens (se avsnitt 4.4).
- Kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass II–IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
- Liksom andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) är diklofenak också kontraindicerat för patienter som får symtom på astma, urtikaria, akut rinit, angioödem eller chock vid intag av acetylsalicylsyra eller andra NSAID.

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 samt gastrointestinala och kardiovaskulära effekter längre fram i texten).

Samtidig användning av diklofenak med systemiska NSAID (inklusive selektiva COX-2-hämmare, d.v.s. coxiber) ska undvikas då positiv synergieffekt inte har påvisats och det föreligger risk för ökad förekomst av biverkningar (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör i regel iakttagas vid behandling av äldre patienter. Särskilt sköra äldre personer med låg kroppsvikt bör ordinerats minsta möjliga tillräckligt effektiva dos (se avsnitt 4.2).

Liksom andra NSAID-läkemedel, kan också diklofenak i sällsynta fall förorsaka allergiska reaktioner (även anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner) oberoende av om patienten tidigare exponerats för diklofenak eller inte (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktionerna kan eskalera till akut koronart syndrom (Kounis syndrom), d.v.s. till en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt. Ett symptom som kan tyda på en sådan reaktion kan vara bröstsmärta i samband med en allergisk reaktion mot diklofenak.

I likhet med andra NSAID-läkemedel kan diklofenak maskera tecken och symtom på infektion till följd av dess farmakodynamiska egenskaper. Försiktighet ska därför iakttagas vid behandling av infektionskänsliga patienter.

Vid behandling av artros kan medicineringsen avbrytas om symtomen lindras.

Precis som med andra NSAID-läkemedel, rekommenderas uppföljning av blodbild samt lever- och njurfunktion vid långtidsbehandling med diklofenak.

Gastrointestinala effekter

Gastrointestinala blödningar, ulcerationer eller perforationer, vilka kan vara livshotande, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID, inklusive diklofenak, och kan inträffa när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar. Dessa reaktioner har i allmänhet mer allvarliga konsekvenser hos äldre patienter. Om gastrointestinal blödning eller sår uppträder hos patienter som erhåller diklofenak ska behandlingen avbrytas.

Liksom med alla NSAID-preparat, är det mycket viktigt med noggrann medicinsk övervakning, och särskild försiktighet rekommenderas när diklofenak förskrivs till patienter med symtom som tyder på gastrointestinala störningar eller som tidigare uppvisat symtom som tyder på möjligt ventrikel- eller duodenalsår, blödning eller perforation i magtarmkanalen (se avsnitt 4.8). Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID och hos patienter med gastrointestinala sår i anamnesen, i synnerhet om dessa komplicerats ytterligare av blödningar och/eller perforation (se avsnitt 4.3). Äldre patienter har en ökad frekvens av biverkningar orsakade av NSAID-

preparat, speciellt gastrointestina blödningar och perforationer, vilka kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.2).

För att minska risken för gastrointestina biverkningar ska behandlingen inledas och upprätthållas med en så låg dos som möjligt hos patienter med anamnes på tidigare ventrikel- eller duodenalsår, och särskilt om dessa komplicerats av blödning eller perforation. Samma gäller för äldre patienter.

Förskrivning av slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. protonpumpshämmare eller misoprostol) bör också övervägas för ovan nämnda patienter samt för patienter som behandlas med läkemedel som innehåller låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestina biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestina biverkningar, och särskilt då äldre patienter, bör rapportera alla ovanliga magsymtom (särskilt gastrointestina blödningar), speciellt om dessa förekommer redan i början av behandlingen. Försiktighet rekommenderas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom systemiska kortikosteroider, antikoagulantia (t.ex. warfarin), trombocyttaggregationshämmande läkemedel (såsom acetylsalicylsyra) eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.5).

En behandling med Diclomex bör avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal ulceration eller blödning.

Noggrann medicinsk övervakning och särskild försiktighet bör även vidtas för patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, då symtom orsakade av dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

Ett bruk av NSAID-läkemedel (inklusive diklofenak) kan vara förknippat med en ökad risk för gastrointestinalt anastomosläckage. Noggrann uppföljning och försiktighet rekommenderas vid bruk av diklofenak efter gastrointestina kirurgiska ingrepp.

Effekter på levern

Noggrann medicinsk övervakning krävs när diklofenak förskrivs till patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom tillståndet kan förvärras.

Liksom med andra NSAID-preparat, inklusive diklofenak, kan förhöjda leverenzymvärden förekomma. Vid långtidsbehandling med diklofenak rekommenderas regelbunden kontroll av leverfunktionen som en försiktighetsåtgärd. Om leverfunktionstesterna fortsätter att vara onormala eller försämrats eller om symtom som påminner om leversjukdom eller andra kliniska eller övriga symtom såsom eosinofili, hudutslag etc. uppträder, bör behandlingen med diklofenak avbrytas. Hepatit kan uppkomma plötsligt, utan föregående varningssymtom.

Försiktighet bör också iaktas vid behandling av patienter med hepatisk porfyri, eftersom diklofenak kan utlösa ett anfall.

Effekter på njurarna

Eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling, inklusive diklofenak, krävs särskild försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion eller aktuell eller tidigare hypertoni. Försiktighet ska också iaktas hos äldre personer och patienter som samtidigt behandlas med diuretika eller övriga läkemedel som kan ha en signifikant försvagande inverkan på njurfunktionen samt hos patienter med avsevärt minskad extracellulär volym oavsett anledning, t.ex. före eller efter ett större kirurgiskt ingrepp (se avsnitt 4.3). Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas övervakning av njurfunktionen i ovanstående fall. Efter avslutad behandling återgår patientens tillstånd i allmänhet till samma nivå som före behandlingen.

Hudreaktioner

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

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-behandlingar.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data visar entydigt på att en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) är associerad med användning av diklofenak, särskilt vid höga doser (150 mg dagligen) och långtidsbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.8).

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

Patienter med signifikanta riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, *diabetes mellitus* och rökning) bör endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande.

Liknande övervägande är på sin plats innan långvarig behandling inleds till patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar (såsom hypertoni, hyperlipidemi, *diabetes mellitus* eller rökning).

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med diklofenak kan öka med högre dos och längre exponeringstid, ska kortast möjliga behandlingstid och lägsta effektiva dygnsdos alltid användas. Patientens behov av symtomlindring och uppnått terapivar ska tidvis återutvärderas.

Hematologiska effekter

Behandling med Diclomex rekommenderas enbart för korttidsbehandling. Vid förlängd behandling med diklofenak, liksom för övriga NSAID-preparat, rekommenderas regelbundna kontroller av blodstatus.

Liksom övriga NSAID-preparat kan diklofenak tillfälligt hämma blodplättarnas aggregation. Patienter med koagulationsstörningar, som uppvisat tendens till blödningar eller hematologiska avvikelser, samt patienter som behandlas med antikoagulantia bör övervakas noggrant (se avsnitt 4.5).

Astma

Hos patienter med astma, säsongsbunden allergisk rinit, svullnader i näslemhinnan (det vill säga näspolyper), kronisk obstruktiv lungsjukdom eller kronisk luftvägsinfektion (speciellt om de är kopplade till symtom som liknar allergisk rinit) är reaktioner på NSAID liknande astmaexacerbationer (intolerans mot analgetika/analgetikainducerad astma), Quinckes ödem eller urtikaria mer frekventa än hos andra patienter. Därför rekommenderas särskild försiktighet hos dessa patienter (beredskap för första hjälpen). Detta gäller även patienter som är allergiska mot andra ämnen, till exempel patienter som upplevt hudreaktioner, klåda eller urtikaria.

Försiktighet bör iaktas vid administrering av diklofenak till patienter som har eller tidigare har haft astma, eftersom NSAID-läkemedel har rapporterats orsaka bronkospasmer hos dessa patienter.

Fertilitet

Användning av diklofenak kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av diklofenak bör övervägas för kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande interaktioner omfattar både dem som har observerats med diklofenak i form av enterotabletter och sådana som konstaterats med andra läkemedelsformer.

Litium

Vid samtidig användning kan diklofenak öka plasmakoncentrationen av litium. Övervakning av serumnivåerna av litium rekommenderas.

Digoxin

Vid samtidig användning kan diklofenak öka plasmakoncentrationen av digoxin. Övervakning av serumnivåerna av digoxin rekommenderas.

Diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel

Liksom andra NSAID-läkemedel, kan en samtidig användning av diklofenak med diuretika eller blodtryckssänkande läkemedel (t.ex. betablockare, ACE-hämmare) minska den blodtryckssänkande effekten hos dessa läkemedel. Sådana kombinationer ska därför administreras med försiktighet och patienternas (med nedsatt njurfunktion t.ex. dehydrerade patienter), särskilt de äldres, blodtryck bör kontrolleras regelbundet. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade och övervakning av njurfunktionen ska övervägas efter påbörjad kombinationsterapi och regelbundet därefter (i synnerhet vid administrering av diuretika eller ACE-hämmare) på grund av den ökade risken för nefrotoxicitet.

Läkemedel kända för att orsaka hyperkalemi

En samtidig behandling med kaliumsparande diuretika kan öka kaliumhalten i serum, och regelbundna kontroller krävs därför vid samtidigt bruk (se avsnitt 4.4).

Övriga NSAID-läkemedel och kortikosteroider

En samtidig behandling med diklofenak och andra systemiska NSAID-läkemedel eller kortikosteroider, kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel

Försiktighet rekommenderas vid samtidigt bruk, eftersom samtidig administrering kan öka blödningsrisken (se avsnitt 4.4). Inga tecken på att diklofenak skulle kunna påverka effekten av antikoagulantia har setts i kliniska studier, med det har ändå inkommit rapporter om ökad blödningsrisk hos sådana patienter som fått diklofenak och antikoagulantia samtidigt. En noggrann övervakning av sådana patienter rekommenderas därför.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel)

En samtidig behandling med SSRI-läkemedel och systemiska NSAID-läkemedel (inklusive diklofenak) kan öka risken för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4).

Antidiabetika

Kliniska studier har inte visat någon inverkan av diklofenak på effekten av orala antidiabetika. Det har dock förekommit enstaka rapporter om hypo- och hyperglykemiska effekter som har krävt en justering av dosen antidiabetika vid behandling med diklofenak. Av denna anledning rekommenderas övervakning av blodglukosnivån som en försiktighetsåtgärd vid samtidig behandling.

Metotrexat

Diklofenak kan hämma tubulär njurclearance av metotrexat vilket leder till förhöjda metotrexatnivåer. Försiktighet bör iaktas då NSAID-preparat, inklusive diklofenak, administreras mindre än 24 timmar före eller efter administrering av metotrexat, eftersom plasmakoncentrationen och toxiciteten av metotrexat kan öka.

Ciklosporin

Diklofenak kan, liksom andra NSAID-läkemedel, öka ciklosporins njurtoxiska effekt som en följd av NSAID-preparatens effekt på prostaglandiner. Därför bör diklofenak ges i lägre doser till patienter som behandlas med ciklosporin.

Kinolonantibiotika

Enstaka rapporter om kramper, vilka kan ha orsakats av samtidig användning av kinolonantibiotika och NSAID-preparat, har förekommit. Sådana krampaer kan uppträda hos patienter med eller utan tidigare anamnes av epilepsi eller kramper. Därför bör försiktighet iaktas då man överväger användning av kinoloner

till patienter som redan får NSAID-läkemedel.

Fenytoin

Vid samtidig användning av fenytoin och diklofenak rekommenderas övervakning av plasmakoncentrationerna av fenytoin eftersom exponering för fenytoin kan förväntas öka.

Kolestipol och kolestyramin

Dessa medel kan medföra en försenad eller minskad absorption av diklofenak. Därför rekommenderas administrering av diklofenak minst en timme före eller 4 till 6 timmar efter administrering av kolestipol/kolestyramin.

Potentia CYP2C9-hämmare

Försiktighet rekommenderas vid samtidig förskrivning av diklofenak med potenta CYP2C9-hämmare (såsom sulfipyrazon och vorikonazol), eftersom en sådan kombination kan leda till en signifikant ökning av maximal plasmakoncentration och exponering för diklofenak på grund av en hämning av diklofenakmetabolismen.

Mifepriston

NSAID-läkemedel ska inte användas inom 8–12 dygn efter en mifepristondosering, då de kan minska effekten av mifepriston.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller fosterutvecklingen 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. I djurförsök har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt fetal död.

Ökad förekomst av olika missbildningar (bl.a. kardiovaskulära) har 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 förträngning av *ductus arteriosus* rapporterats efter behandling med diklofenak under den andra trimestern, vilket i de flesta fall korrigerats då behandlingen avslutats. På grund av detta ska diklofenak inte användas under graviditetens första och andra trimester ska diklofenak inte ges om det inte är absolut nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och förträngning av *ductus arteriosus* vid exponering för diklofenak under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Diklofenak ska sättas ut om oligohydramnios och förträngning av *ductus arteriosus* upptäcks.

Under graviditetens tredje trimester kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonär toxicitet (med för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension),
- njurinsufficiens (se ovan).

Modern och den nyfödda kan vid graviditetens slut utsättas för:

- eventuellt ökad blödningstid, en antiaggregerande effekt som kan förekomma redan vid mycket låga doser,
- hämning av livmodersammandragningar, vilket leder till försenad eller förlängd förlossning.

Diklofenak är därför kontraindicerat graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Liksom med andra NSAID-preparat utsöndras små mängder diklofenak i bröstmjölken. Diklofenak ska därför inte användas under amning för att undvika att barnet drabbas av biverkningar.

Fertilitet

Liksom andra NSAID-preparat kan diklofenak försämra kvinnlig fertilitet och det rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning bör man överväga att avsluta en behandling med diklofenak (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som drabbas av synstörningar, yrsel, svindelkänsla, dåsighet eller annan påverkan på det centrala nervsystemet i samband med att de tar diklofenak, ska avstå från bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna (tabell 1) presenteras grupperade enligt frekvens med de mest vanliga först enligt följande klassificering: 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: ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningstabellen omfattar både de biverkningar som rapporterats vid kortvarig, och de som rapporterats vid långvarig användning.

Följande biverkningar är främst dosberoende och individuella variationer kan förekomma. Detta gäller särskilt risken för blödningar i magtarmkanalen (gastrit, erosion, ulcus) där både dosstorlek och behandlingstid spelar en roll.

De vanligaste observerade biverkningarna är av gastrointestinal natur. Peptiska sår (ulcus), perforationer eller gastrointestinala blödningar kan förekomma. Dessa kan ibland vara fatale, särskilt då hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, obstipation, halsbränna, buksmärter, melena, hematemes, ulcerativ stomatit och förvärrad kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter bruk av läkemedlet. Gastrit har observerats mindre frekvent.

Tabell 1

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mycket sällsynta	Trombocytopeni, leukopeni, anemi (inklusive hemolytisk anemi och aplastisk anemi), agranulocytos
<i>Immunsystemet</i>	
Sällsynta	Hypersensitivitet, anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (inklusive hypotension och chock)
Mycket sällsynta	Angioneurotiskt ödem (inklusive ansiktsödem)
<i>Psykiska störningar</i>	
Mycket sällsynta	Desorientering, depression, sömnlöshet, mardrömmar, irritabilitet, psykotiska störningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	Huvudvärk, yrsel
Sällsynta	Dåsighet
Mycket sällsynta	Paratesier, minnesstörningar, kramper, ångest, tremor, aseptisk meningit, smakförändringar, cerebrovaskulära händelser
<i>Ögon</i>	
Mycket sällsynta	Synrubbnings, dimsyn, diplopi
<i>Öron och balansorgan</i>	
Vanliga	Svindel

Mycket sällsynta	Tinnitus, nedsatt hörsel
Hjärtat	
Mycket sällsynta	Palpitationer, bröstsmärta, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
Ingen känd frekvens	Akut koronart syndrom (Kounis syndrom)
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Hypertension, vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynta	Astma (inklusive dyspné)
Mycket sällsynta	Pneumonit
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärtor, flatulens, aptitlöshet
Sällsynta	Gastrit, gastrointestinala blödningar, hematemes, blodig diarré, svart avföring, gastrointestinala sår (med eller utan blödning eller perforation)
Mycket sällsynta	Kolit (inklusive hemorragisk kolit eller förvärrad ulcerös kolit eller Crohns sjukdom), förstoppning, stomatit (inklusive ulcerös stomatit), glossit, esofageal sjukdom, membranliknande tarmstrikturer, pankreatit
Ingen känd frekvens	Ischemisk kolit
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda serumtransaminaser
Sällsynta	Hepatit, gulsot, störningar i leverns funktion
Mycket sällsynta	Fulminant hepatit, levernekros, leversvikt
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag
Sällsynta	Urtikaria
Mycket sällsynta	Bullös dermatit, eksem, erytem, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), exfoliativ dermatit, håravfall, ljusöverkänslighetsreaktioner, purpura, allergisk purpura, klåda
Njurar och urinvägar	
Mycket sällsynta	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit, renal papilläer nekros
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Sällsynta	Ödem
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta	Impotens

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att särskilt stora doser diklofenak (150 mg dagligen) och långtidsbehandling kan medföra en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (såsom hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 4.4 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 till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns ingen typisk klinisk bild för överdosering av diklofenak. En överdos kan ge symtom som kräkningar, gastrointestinala blödningar, diarré, yrsel, tinnitus eller kramper. I allvarliga fall av överdosering bör sjukhus eller Giftinformationscentralen, tel. (09) 471 977, omedelbart kontaktas. Vid signifikant förgiftning finns möjlig risk för akut njursvikt och leverskada.

Behandling

Hanteringen av akutförgiftning med NSAID-läkemedel (inklusive diklofenak) består huvudsakligen av understödande och symtomatisk behandling. Stödande och symptomatisk behandling bör ges vid komplikationer såsom hypotoni, njursvikt, kramper, gastrointestinala störningar och andningsdepression. Särskilda åtgärder såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion påskyndar troligen inte elimineringen av NSAID-läkemedel (inklusive diklofenak) på grund av kraftig bindning till plasmaproteiner och omfattande metabolism.

Absorptionen från magtarmkanalen ska förebyggas så snabbt som möjligt. Aktivt kol kan övervägas efter intag av en potentiellt toxisk överdos, och ventrikeltömning (t.ex. genom kräkningar eller magpumpning) efter intag av en potentiellt livshotande överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: M01AB05

Diklofenak är en icke-steroid antiinflammatorisk substans som hör till gruppen arylacetylsyraderivat. Diklofenak har antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt. I likhet med andra icke-steroida antiinflammatoriska analgetika baserar sig dess effekt åtminstone delvis på inhiberingen av enzymet cyklooxygenas, vilket katalyserar syntesen av prostaglandiner från arakidonsyra.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Diklofenak administrerat via munnen absorberas snabbt och fullständigt. Maximal koncentration i plasma uppnås inom i medeltal 2 timmar efter administrering av en enterodragerad Diclomex 50 mg tablett. Halveringstiden i plasma är 0,5–2 timmar. Serumproteinbindningen av diklofenak överskrider 99 %. Diklofenak metaboliseras via hydroxylering och sulfatering av den aromatiska ringen och endast ca 1 % utträddas i urinen i oförändrad form. Den hydroxylerade huvudmetaboliten har en antiinflammatorisk effekt på 3 % av den hos diklofenak.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med diklofenak har inte visat några tecken på mutagena eller karcinogena effekter av diklofenak. I reproduktionsstudier har risk för möjligen försvagat värkarbete och/eller för tidig slutning av *ductus arteriosus* konstaterats, vilket är en effekt som är gemensam för alla icke-steroida antiinflammatoriska analgetika. Dessutom har tecken på teratogen effekt i form av gomspalt konstaterats i nyligen utförda studier på möss. Denna effekt har konstaterats för alla undersökta icke-steroida antiinflammatoriska analgetika, och den anses bero på inhibitionen av prostaglandiner. I samband med klinisk användning har dock inga teratogena effekter observerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa,
natriumstärkelseglykolat,

vattenfri kolloidal kiseldioxid,
talk,
natriumstearylfumarat,
hypromellos,
metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) (Ph. Eur.),
trietylcitrat,
makrogol 6000,
titandioxid (E 171),
järnoxid (E 172)
kinolingult (E 104).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98x1, 100 och 500x1 enterotabletter i blisterförpackningar av PVC/Al.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10180

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.03.1990

Datum för den senaste förnyelsen: 14.03.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.10.2022