

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN

12. december 2008

PRODUKTRESUMÉ

for

Voltaren Dolo, filmovertrukne tabletter

- 0. D.SP.NR.**
03588
- 1. LÆGEMIDLETS NAVN**
Voltaren Dolo
- 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**
1 tablet indeholder 12,5 mg diclofenackalium.
- Hjælpestoffer: 1 tablet indeholder 33,5 mg lactose.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1
- 3. LÆGEMIDDELFORM**
Filmovertrukne tabletter.
- 4. KLINISKE OPLYSNINGER**
- 4.1 Terapeutiske indikationer**
Svage smerter som hovedpine, tandsmerter, menstruationssmerter, gigt- og rygsmerter.
- 4.2 Dosering og indgivelsesmåde**
Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Voltaren Dolo (se pkt. 4.4).
- Voksne og børn fra 14 år*
Initialt 2 tabletter, derefter 1-2 tabletter hver 4-6. time, dog højst 6 tabletter (75 mg) i døgnet.
Behandlingsvarighed: Højst 3 dage.
- Tabletterne synkes hele med et glas vand, helst før et måltid. For at opnå optimal effekt, bør tabletterne indtages før måltiderne.
- Børn*
Voltaren Dolo bør ikke anvendes til børn under 14 år.

4.3 Kontraindikationer

Voltaren Dolo er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for diclofenac eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Gastrointestinal blødning eller perforation i anamnesen i forbindelse med NSAID-behandling.
- Aktivt eller tilbagevendende gastrointestinale ulcus eller gastrointestinale blødning (dvs. to eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulcus eller blødning).
- Svær lever eller nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).
- Alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).
- Svær trombocytopeni.
- Ligesom ved behandling med andre NSAID'er er Voltaren Dolo kontraindiceret hos patienter hvor acetylsalicylsyre eller andre NSAID'er fremprovokerer astma, urticaria eller akut rinit.
- Tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Voltaren Dolo (se pkt. 4.2 samt nedenstående om gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

Samtidig brug af andre NSAID-præparater inklusive selektive cyclooxygenase-2 (COX-2) hæmmere bør undgås grundet manglende bevis for synergistisk gavnlig effekt og risiko for addition af bivirkninger.

Forsigtighed er indiceret hos ældre ud fra et generelt medicinsk synspunkt. Det er især anbefalet, at den laveste effektive dosis anvendes hos svagelige ældre eller ældre med lav kropsvægt.

Som ved andre NSAID'er kan allergiske reaktioner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, i sjældne tilfælde også opstå uden tidligere eksponering for diclofenac.

Ligesom andre NSAID'er, kan Voltaren Dolo på grund af diclofenacs farmakodynamiske egenskaber maskere tegn og symptomer på infektion.

Gastrointestinale påvirkninger

Der er rapporteret gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale, ved behandling med diclofenec og alle andre NSAID-præparater. Disse bivirkninger er opstået på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale lidelser i anamnesen.

Kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpump hæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5).

Patienter, særligt ældre, med gastrointestinale toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinale blødning) i særdeleshed i behandlings startfase.

Patienter, der samtidig bruger medicin, som øger risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med Voltaren Dolo skal behandlingen seponeres.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære påvirkninger

Patienter med hypertension og/eller mild til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen bør monitoreres og rådgives fyldestgørende, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der ved brug af diclofenac, specielt i høje doser (150 mg daglig) og ved langtidsbehandling, er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde). I henhold til tilgængeligt materiale vurderes lavdosis diclofenac (12,5-75 mg) ved brug i højst 3 dage ikke at være forbundet med en forøget risiko.

Patienter med ukontrolleret hypertension, hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertelidelse, perifer arteriel lidelse og/eller cerebrovaskulær lidelse bør kun behandles med diclofenac efter nøje overvejelse. Ligeledes bør langtidsbehandling af patienter med risiko for kardiovaskulære lidelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning) kun ske efter nøje overvejelse.

Hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID-præparater, bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med Voltaren Dolo bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

Fertilitet

Anvendelse af diclofenac kan reducere fertiliteten og bør derfor ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide. For kvinder, som har problemer med at blive gravide, eller som undersøges for infertilitet, bør seponering af diclofenac overvejes (se pkt. 4.6).

Medicinoverforbrugshovedpine:

Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin kan hovedpinen blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, skal lægen kontaktes med henblik på afbrydelse af hovedpinebehandlingen. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende medicin.

Advarsler

Det bør overvejes at seponere diclofenac mindst 1 dag før operation på grund af risiko for forlænget blødningstid (se endvidere punkt 4.8).

Leverpåvirkning

Tæt medicinsk overvågning er nødvendig ved udskrivning af Voltaren Dolo til patienter med nedsat leverfunktion, da deres tilstand kan forværres.

Som ved andre NSAIDer kan en eller flere leverenzym-værdier stige. Gennem længerevarende behandling med Voltaren Dolo er regelmæssig monitorering af leverfunktionen indiceret som en forholdsregel. Hvis unormale leverfunktionsværdier varer ved eller forværres, hvis der udvikles kliniske tegn eller symptomer på leversygdom, eller hvis andre manifestationer kommer til udtryk (f.eks. eosinofili og udslæt), skal Voltaren Dolo seponeres. Hepatitis kan opstå uden prodromale symptomer.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Voltaren Dolo til patienter med hepatisk porfyri, da det kan udløse et anfald.

Nyrepåvirkning

Prostaglandiner har stor betydning for opretholdelsen af den renale blodgennemstrømning. Det er derfor nødvendigt at udvise forsigtighed ved ordination af diclofenac til patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion, til patienter behandlet med nefrotoksiske lægemidler som f.eks. ciclosporin samt til ældre patienter i diuretikabehandling og patienter med ekstracellulær væskemangel f.eks. patienter, der rekonvalescerer efter større operationer. I ovennævnte tilfælde anbefales det at monitorere nyrefunktionen. Evt. nyrepåvirkning er reversibel og svinder ved ophør af behandlingen

NSAIDer kan hæmme den diuretiske virkning og øge den kaliumbesparende virkning af diuretika, hvilket gør det nødvendigt at kontrollere serum-kalium.

Hæmatologisk påvirkning

Brug af Voltaren Dolo er kun anbefalet ved korttidsbehandling. Ved længerevarende behandling med Voltaren Dolo, som med andre NSAIDer, anbefales monitorering af blodtal.

Som andre NSAIDer kan Voltaren Dolo midlertidigt hæmme blodpladeaggregationen. Patienter med hæmostasedefekter skal monitoreres omhyggeligt.

Patienter, der behandles med orale antikoagulantia eller antidiabetika, bør monitoreres med hensyn til overdosis i tilfælde af samtidig behandling med diclofenac. Der bør udføres laboratorieprøver for at kontrollere, at den ønskede virkning af antikoagulantia opretholdes. Isolerede tilfælde af hypoglykæmi og hyperglykæmiske virkninger, som kræver dosisjustering af antidiabetiske midler, er indberettet.

Astma

Hos patienter med astma, sæsonbetinget allergisk rinit, hævelse af næseslimhinden (nasale polypper), kronisk obstruktiv lungesygdom eller kroniske infektioner i luftvejene (især hvis forbundet med allergisk rhinitis-lignende symptomer), er reaktioner på NSAIDer som forværring af astma (såkaldt intolerens over for analgetika/analgetika-astma), Quinckes ødem eller urticaria mere hyppige end hos andre patienter. Derfor skal særlig forsigtighed udvises hos disse patienter (være forberedt på opståen af kritisk situation). Dette gælder

også for patienter, der er allergiske over for andre substanser, f. eks. med hudreaktioner, pruritus eller urticaria.

Voltaren Dolo filmovertrukne tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Følgende interaktioner inkluderer dem observeret med Voltaren Dolo, filmovertrukne tabletter og/eller andre lægemiddelformer af diclofenac.

Farmakodynamiske interaktioner

Antikoagulantia

NSAID-præparater kan forstærke effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). Selvom kliniske undersøgelser ikke ser ud til at indikere, at diclofenac påvirker effekten af antikoagulantia, er der set isolerede tilfælde af en øget risiko for blødning hos patienter i samtidig behandling med diclofenac og antikoagulantia. Tæt monitorering af disse patienter anbefales.

Trombocythæmmende midler

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRIer)

Samtidig administration af systemiske NSAIDer og SSRIer kan øge risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Diuretika og antihypertensive stoffer

Ligesom andre NSAIDer, kan samtidig brug af diclofenac og diuretika eller antihypertensive stoffer (f.eks. beta-blokkere, angiotensin converting enzyme (ACE) hæmmere) medføre en nedsat antihypertensiv virkning. Kombinationer skal derfor administreres med forsigtighed og patienter, især de ældre, skal have deres blodtryk målt med jævne mellemrum. Patienter skal indtage tilstrækkelig væske, og det skal overvejes at overvåge nyrefunktion efter påbegyndelse af kombinationsbehandling og derefter med jævne mellemrum, specielt for diuretika og ACE-hæmmere pga. den øgede risiko for nyretoksicitet. Samtidig behandling med kaliumbesparende stoffer kan forårsage øgede serum-kalium niveauer, der derfor bør monitoreres hyppigt (se pkt. 4.4).

Andre NSAID

Samtidig administration af diclofenac og andre systemiske NSAIDer inklusive selektive cyclooxygenase-2 (COX-2) hæmmere og acetylsalicylsyre kan øge frekvensen af gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).

Antidiabetika

Kliniske studier har vist, at diclofenac kan gives sammen med orale antidiabetika uden at påvirke den kliniske effekt. Der har dog været isolerede tilfælde af både hypoglykæmiske og hyperglykæmiske effekter, der har nødvendiggjort ændringer i dosis af det antidiabetiske præparat ved behandling med diclofenac. Derfor er monitorering af blod-glucose niveauer anbefalet som en forholdsregel ved kombinationsbehandling.

Kortikosteroider

Øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller blødning (se pkt. 4.4).

Quinoloner - antibakterelle midler

Der har været isolerede tilfælde af kramper, der kan have været forårsaget af samtidig brug af quinoloner og NSAID'er. Der bør derfor udvises forsigtighed, når anvendelsen af et quinolon overvejes hos patienter, der allerede behandles med et NSAID.

Lipidmodificerende midler: Colestyramin, colestipol

Mulig mekanisme: Nedsætter absorptionen af diclofenac i mave-tarmkanalen.

Effekt: Nedsat biotilgængelighed af diclofenac. Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelsestidspunkt. Diclofenac bør indtages 4 timer før colestyramin og colestipol.

Farmakokinetiske interaktioner

Lithium

Hvis anvendt samtidig, kan diclofenac øge plasmakoncentrationerne af lithium. Monitorering af serum-lithium niveauer anbefales.

Digoxin

Hvis anvendt samtidig, kan diclofenac øge plasmakoncentrationerne af digoxin. Monitorering af serum-digoxin niveauer anbefales.

Heparin (parenteral administration)

Øget blødningsrisiko (hæmning af trombocytfunktion og øgede gastrointestinale bivirkninger af NSAID'er).

Methotrexat

Forsigtighed anbefales, når NSAID'er administreres mindre end 24 timer før eller efter behandling med methotrexat, da koncentrationen af methotrexat kan stige, og toksiciteten af stoffet øges.

Ciclosporin og tacrolimus

Diclofenac kan, som andre NSAID'er, øge nefrotoksiciteten af ciclosporin og tacrolimus på grund af effekten på nyreprostata glandinerne. Derfor skal diclofenac gives i lavere doser end man normalt ville anvende hos patienter, der ikke er i behandling med ciclosporin eller tacrolimus.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Tredje trimester

Prostaglandinsyntesehæmmere er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, da prostaglandinsyntesehæmmere under tredje trimester af graviditeten kan udsætte fosteret for:

- Kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
- Renal dysfunktion, som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.

Og ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

- Forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser.
- Hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel.

Første og andet trimester

Prostaglandinsyntesehæmmere bør kun anvendes på tvingende indikation under første og andet trimester af graviditeten, og dosis bør være så lav og behandlingstiden så kort som muligt.

Fertilitet

NSAID bør ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide, da prostaglandinsyntesehæmmere menes at kunne nedsætte fertiliteten.

Hvis behandling med NSAID er nødvendig, bør behandlingen være så kortvarig og i så lave doser som muligt. Virkningen på fertiliteten er reversibel.

NSAIDs hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte samt gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for medfødte misdannelser i hjertet stiger fra mindre end 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed.

Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Endvidere er der fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære hos dyr, der har været eksponeret for en prostaglandinsyntesehæmmer under den organudviklende periode.

I standard prækliniske dyrestudier var der ikke bevis for at diclofenac havde teratogent potentiale hos mus, rotter eller kaniner (se pkt. 5.3).

Amning

Diclofenac udskilles, ligesom andre NSAID'er, i modermælk i små mængder, men ved amning ventes der ingen påvirkning af barnet ved terapeutiske doser. En vurdering af amning bør afveje fordelene for moderen med fordelene ved amning for barnet.

Voltaren Dolo kan anvendes i ammeperioden efter en vurdering, der nøje bør afveje fordelene ved behandling for moderen med fordelene ved amning for barnet.

Diclofenac udskilles i modermælken, men ved amning ventes der ingen påvirkning af barnet ved terapeutiske doser.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Voltaren Dolo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinalt relaterede. Der kan forekomme peptisk ulcus, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4).

Undersøgelser Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Forhøjede transaminaseværdier som ALAT og ASAT. Signifikant forhøjede transaminaseværdier som ALAT og ASAT.
Hjerte Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hjerteinsufficiens hos patienter med begrænset hjertefunktion. Hjertebanken, hjerteinsufficiens. Brystsmerter, myokardieinfarkt.
Blod og lymfesystem Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Trombocytopeni, leukopeni, anæmi (inklusive hæmolytisk og aplastisk anæmi). Agranulocytose, hæmolytisk anæmi, hvoraf få er fatale, hæmning af trombocyt-aggregation og forlænget blødningstid.
Nervesystemet Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hovedpine, svimmelhed. Bevidsthedssvækkelse. Paræstesi, hukommelsesbesvær, kramper, rysten, smagsforstyrrelser, cerebrovaskulære tilfælde.
Øjne Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Synsforstyrrelser, sløret syn, dobbeltsyn.
Øre og labyrint Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Vertigo, tinnitus. Nedsat hørelse.
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Bronkospasmer, astma (inklusive dyspnø). Pneumonit.

<p>Mave-tarmkanalen Meget almindelig ($\geq 1/10$)</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)</p>	<p>Diaré, dyspepsi.</p> <p>Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, flatulens, appetitløshed, forstoppelse, gastrointestinalt ulcus (med eller uden blødning eller perforation), gastrointestinal blødning.</p> <p>Gastrit, blodig opkastning, blodig diaré, melæna.</p> <p>Colit (inklusive blødende colit og forværing af colitis ulcerosa eller Crohns sygdom), stomatit, glossit, spiserørslidelser, intestinale strikturer, pancreatit.</p>
<p>Nyrer og urinveje Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)</p>	<p>Nedsat nyrefunktion med natrium- og kaliumforstyrrelser og ødemer.¹</p> <p>Akut nyresvigt, blod i urinen, proteinuri, nefrotisk syndrom, interstitiel nefrit, renal papillær nekrose.</p>
<p>Hud og subkutant væv Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)</p> <p>Meget sjælden ($< 1/10.000$)</p>	<p>Udslæt, pruritus.</p> <p>Urticaria, eksem, dermatit.</p> <p>Erytem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, hårtab, fototoksisk dermatit, purpura, allergisk purpura.</p> <p>Bulløse reaktioner, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom).</p>
<p>Knogler, led, muskler og bindevæv Meget sjælden ($< 1/10.000$)</p>	<p>Rabdomyolyse, der fører til nyresvigt.</p>
<p>Metabolisme og ernæring Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p>	<p>Væskeretention.</p>
<p>Infektioner og parasitære sygdomme Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Meget sjælden ($< 1/10.000$)</p>	<p>Rinit.</p> <p>Aseptisk meningit.</p>

Kirurgiske og medicinske procedurer Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Forlænget blødningstid ² .
Vaskulære sygdomme Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hypertension. Vaskulit.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Ødemer.
Immunsystemet Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Overfølsomhedsreaktioner. Anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner inklusiv hypotension og shock. Angioneurotisk ødem (inklusive ansigtsødem).
Lever og galdeveje Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hepatit, gulsot. Leverlidelser. Fulminant hepatit, forværring af porfyri.
Psyriske forstyrrelser Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Søvnløshed, agitation, depression, irritabilitet, angst. Desorientering, mareridt, psykotisk lidelse.

¹ Disponerede patienter med nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, kongestiv hjertesvigt, diabetes mellitus eller sepsis, patienter i behandling med diuretika eller andre nefrotoksiske stoffer samt ældre.

² Det bør overvejes at seponere diclofenac mindst 1 dag før operation på grund af risiko for forlænget blødningstid.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af diclofenac (se pkt. 4.4). Denne risiko øges ved brug af høje doser (150 mg daglig) og ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

I sjældne tilfælde ses impotens. Kausal relation til diclofenac uklar.

4.9 **Overdosering**

Der er ikke noget typisk klinisk billede af overdosering med diclofenac.

Symptomer

Kvalme og opkastning, mavesmerter, cerebrale symptomer (svimmelhed, ataksi stigende til coma og kramper), gastrointestinal blødning, diarré, påvirkning af lever- og nyrefunktion, tendens til ødemer, hypotension, respiratorisk depression, evt. koagulationsforstyrrelser. Ved alvorlig forgiftning: akut nyresvigt og leverskade.

Behandling

Symptomatisk og understøttende. Hvis berettiget: Udtømmning af mave, kul.

Særlig behandling som f.eks. forceret diurese, dialyse eller hæmoperfusion er muligvis uden betydning for eliminationen af NSAID på grund af den høje proteinbindingsgrad og udtalte metabolisme.

4.10 **Udlevering**

B

5. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

5.0 **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 01 AB 05. Non-steroide antiinflammatoriske/antireumatiske midler (NSAID).

5.1 **Farmakodynamiske egenskaber**

Voltaren Dolo er et non-steroid antiinflammatorisk produkt med udtalte analgetiske, antiinflammatorisk og antipyretiske egenskaber.

Diclofenackalium har hurtigt indsættende effekt, hvilket gør diclofenackalium velegnet til behandling af akutte smertetilstande. Hæmning af prostaglandinsyntesen anses for at være fundamental for virkningsmekanismen. Prostagladiner spiller en betydningsfuld rolle ved inflammation, smerte og feber.

In vitro nedsættes prosteoglycansyntesen i vævet ikke ved koncentrationer som de, der opnås hos mennesker.

5.2 **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Diclofenac absorberes hurtigt og fuldstændigt. Middel plasmakoncentration (1,9 µmol/L) opnås efter ca. 35 minutter (median T_{MAX}) efter indtagelse af 2 tabletter a 12,5 mg. Fødeindtagelse har ingen indflydelse på hvor meget diclofenac, der absorberes, skønt indsættelse af effekt og absorption kan forsinkes en smule.

Den absorberede mængde er lineær med størrelsen af dosis.

Da cirka halvdelen af diclofenac metaboliseres ved første passage gennem leveren er arealet under kurven ved oral administration halvt så stort som ved parenteral administration af tilsvarende dosis.

Farmakokinetiske egenskaber ændres ikke ved gentagen administration. Der sker ingen akkumulering forudsat det rekommanderede dosisinterval overholdes.

Distribution

99,7 % bindes til serumproteiner, hovedsagelig til albumin (99,4 %). Fordelingsvolumen er 0,12-0,17 l/kg.

Diclofenac findes i synovialvæsken, hvor den maksimale koncentration måles 2-4 timer efter, at maximum plasmaværdier er opnået. Halveringstid for elimination fra synovialvæsken er 3-6 timer. To timer efter, at maximum plasmaniveau opnås, er koncentrationen højere i synovialvæsken end i plasma og forbliver således i indtil 12 timer.

Metabolisering

Metabolisering af diclofenac sker delvis ved glucuronidering af det intakte molekyle men hovedsagelig ved enkel og multipel hydroxylering og methoxylering. Det resulterer i adskillige phenolmetabolitter som for de flestes vedkommende konverteres til glucuronid konjugater. To af disse metabolitter er biologisk aktive men svagere end diclofenac.

Elimination

Total systemisk clearance er 263 ± 56 ml/min. Halveringstid i plasma er 1-2 timer. Fire af metabolitterne inklusiv de to aktive har også korte halveringstider (1-3 timer). En femte metabolit 3-hydroxy-4-methoxydiclofenac som er inaktiv har meget længere halveringstid.

Cirka 60 % af dosis udskilles i urinen som glucuronidkonjugat af det intakte molekyle og som metabolitter, som for de flestes vedkommende også omdannes til glucuronidkonjugater. Mindre end 1 % udskilles uomdannet. Resten af dosis elimineres via galden i fæces.

Patientkarakteristik

Der er ikke konstateret aldersafhængige forskelle i absorption, metabolisering og elimination.

Når den sædvanlige dosis indtages synes der ikke at være akkumulering af uomdannet aktivt stof hos patienter med nyreinsufficiens. Denne konklusion er draget ud fra resultaterne fra enkelt-dosis kinetik. Ved clearance mindre end 10 ml/min er de udregnede steady state plasmakoncentrationer for hydroxy-metabolitterne omkring 4 gange højere end hos normale. Metabolitterne udskilles dog til sidst via galden.

Hos patienter med kronisk hepatitis eller ikke symptomgivende cirrhose er kinetik og metabolisering den samme som hos patienter uden leverlidelse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data fra akut og gentagen dosis-toksisitetsstudier, såvel som data fra genotoksisitets-, mutagenicitets- og carcinogenicitetsstudier med diclofenac afslørede ingen specifik fare for mennesker i de anbefalede doser.

Hos rotter var doser toksiske for moderen associeret med dystoci, forlænget svangerskab, nedsat fosteroverlevelse og intrauterin væksthæmning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Silica, kolloid, vandfri

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Natriumstivelsesglycollat

Povidon

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Magnesiumstearat

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol

Polysorbat

Maltodextrin

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30° C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blister (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 40 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Healthcare A/S

Lyngbyvej 172

2100 København Ø

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

18483

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

25. august 1997

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12. december 2008