

LÆGEMIDDEL  
STYRELSEN

3. december 2008

**PRODUKTRESUMÉ**

for

**Voltaren, enterotabletter**

- 0. D.SP.NR.**  
3588
- 1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Voltaren
- 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
1 enterotablet indeholder diclofenacnatrium 25 mg eller 50 mg.
- Hjælpestof:  
25 mg tablet indeholder 16 mg lactosemonohydrat.  
50 mg tablet indeholder 25 mg lactosemonohydrat.
- Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.
- 3. LÆGEMIDDELFORM**  
Enterotabletter
- 25 mg enterotabletter er mørkegule, runde og mærket med "BZ" på den ene side og "CG" på den anden. 50 mg enterotabletter er lysebrune, runde og mærket med "GT" på den ene side og "CG" på den anden.
- 4. KLINISKE OPLYSNINGER**
- 4.1 Terapeutiske indikationer**  
Reumatiske sygdomme og andre inflammatoriske lidelser. Dysmenoré uden organisk årsag.
- 4.2 Dosering og indgivelsesmåde**  
Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Voltaren. (se pkt. 4.4).
- Enterotabletterne skal synkes hele med væske, helst før måltider, og må ikke deles eller tygges.

#### *Voksne:*

Den anbefalede daglige dosis ved behandling af reumatiske sygdomme er 75 til 150 mg fordelt på 2 til 3 daglige doser.

Den anbefalede dosis ved behandling af dysmenoré er generelt 50 til 100 mg dagligt. Der startes med en dosis på 50 til 100 mg, som kan øges efter behov, dog højst til 200 mg pr. døgn i 1 til 3 dage.

#### *Børn og unge:*

Børn over 1 år og unge bør gives 0,5 til 2 mg/kg kropsvægt dagligt fordelt på 2 til 3 doser, afhængigt af lidelsens alvor. Til behandling af juvenil reumatoid arthritis kan den daglige dosis øges op til højst 3 mg/kg kropsvægt dagligt, fordelt på flere doser.

Den maksimale dosis på 150 mg dagligt bør ikke overskrides.

På grund af dosisstyrken er Voltaren 50 mg enterotabletter ikke anbefalet til børn og unge under 14 år. Voltaren 25 mg enterotabletter kan anvendes til disse patienter.

### **4.3 Kontraindikationer**

Voltaren 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 gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal 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 NSAIDer er Voltaren kontraindiceret hos patienter, hvor acetylsalicylsyre eller andre NSAIDer 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 (se 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 NSAIDer kan allergiske reaktioner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, i sjældne tilfælde også opstå uden tidligere eksponering for diclofenac.

Ligesom andre NSAIDer, kan Voltaren 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 diclofenac 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 gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens 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 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 er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af diclofenac, specielt i høje doser (150 mg) og ved langtidsbehandling.

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 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).

### **Leverpåvirkning**

Tæt medicinsk overvågning er nødvendig ved udskrivning af Voltaren 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 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 seponeres. Hepatitis kan opstå uden prodromale symptomer.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Voltaren 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**

Ved længerevarende behandling med Voltaren, som med andre NSAIDer, anbefales monitorering af blodtal.

Som andre NSAIDer kan Voltaren 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 ligesom 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 gæl-

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

### **Medicinoverforbrugshovedpine**

Ved længerevarende brug af enhver type analgetika kan hovedpine udvikles eller forværres (medicinoverforbrugshovedpine). Hovedpine udløst af overforbrug af analgetika bør ikke behandles med dosisøgning. I sådanne tilfælde bør behandlingen seponeres. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af analgetika.

### Advarsler

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

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

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Følgende interaktioner inkluderer dem observeret med Voltaren 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'er:*

Samtidig administration af diclofenac og andre systemiske NSAID'er 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 nyreprostaglandinerne. 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 NSAIDer, 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 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 kan på grund af bivirkninger som visuelle forstyrrelser, svimmelhed, bevidsthedssvækkelse eller andre forstyrrelser i centralnervesystemet påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

#### 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).

<b>Undersøgelser</b> Almindelig (>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
<b>Hjerte</b> Ikke almindelig ( $\geq$ 1/1.000 til <1/100)  Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)  Meget sjælden (<1/10.000)	Hjerteinsufficiens hos patienter med begrænset hjertefunktion.  Hjertebanken, hjerteinsufficiens.  Brystsmerter, myokardieinfarkt.
<b>Blod og lymfesystem</b> Ikke almindelig ( $\geq$ 1/1.000 til <1/100)  Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)	Trombocytopeni, leukopeni, anæmi (inklusive hæmolytisk og aplastisk anæmi).  Agranulocytose, hæmolytisk anæmi, hvoraf få er fatale, hæmning af trombocytaggregation og forlænget blødningstid.
<b>Nervesystemet</b> Almindelig (>1/100 og <1/10)  Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)  Meget sjælden (<1/10.000)	Hovedpine, svimmelhed.  Bevidsthedssvækkelse.  Paræstesi, hukommelsesbesvær, kramper, rysten, smagsforstyrrelser, cerebrovaskulære tilfælde.
<b>Øjne</b> Meget sjælden (<1/10.000)	Synsforstyrrelser, sløret syn, dobbeltsyn.



<p><b>Øre og labyrinth</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Meget sjælden (&lt;1/10.000)</p>	<p>Vertigo, tinnitus.</p> <p>Nedsat hørelse.</p>
<p><b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> Ikke almindelig (<math>\geq</math>1/1.000 til &lt;1/100)</p> <p>Meget sjælden (&lt;1/10.000)</p>	<p>Bronkospasmer, astma (inklusive dyspnø).</p> <p>Pneumonit.</p>
<p><b>Mave-tarmkanalen</b> Meget almindelig (<math>\geq</math>1/10)</p> <p>Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Ikke almindelig (<math>\geq</math>1/1.000 til &lt;1/100)</p> <p>Sjælden (&gt;1/10.000 og &lt;1/1.000)</p>	<p>Diarré, 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 forværring af colitis ulcerosa eller Crohns sygdom), stomatit, glossit, spiserørslidelser, intestinale strikturer, pancreatit.</p>
<p><b>Nyrer og urinveje</b> Ikke almindelig (<math>\geq</math>1/1.000 til &lt;1/100)</p> <p>Sjælden (&gt;1/10.000 og &lt;1/1.000)</p>	<p>Nedsat nyrefunktion med natrium- og kaliumforstyrrelser og ødemer.<sup>1</sup></p> <p>Akut nyresvigt, blod i urinen, proteinuri, nefrotisk syndrom, interstitiel nefrit, renal papillær nekrose.</p>
<p><b>Hud og subkutant væv</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Ikke almindelig (<math>\geq</math>1/1.000 til &lt;1/100)</p> <p>Sjælden (&gt;1/10.000 og &lt;1/1.000)</p> <p>Meget sjælden (&lt;1/10.000)</p>	<p>Udslæt, pruritus.</p> <p>Urticaria, eksem, dermatit.</p> <p>Erytem, erythema multiforme, exfoliativdermatit, hårtab, fototoksisk dermatit, purpura, allergisk purpura.</p> <p>Bulløse reaktioner, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom).</p>

<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> Meget sjælden (<1/10.000)	Rabdomyolyse, der fører til nyresvigt.
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b> Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)  Meget sjælden (<1/10.000)	Rinit.  Aseptisk meningit.
<b>Kirurgiske og medicinske procedurer</b> Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)	Forlænget blødningstid. <sup>2</sup>
<b>Vaskulære sygdomme</b> Almindelig (>1/100 og <1/10)  Meget sjælden (<1/10.000)	Hypertension.  Vaskulit.
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> Almindelig (>1/100 og <1/10)	Ødemer.
<b>Immunsystemet</b> Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)  Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)  Meget sjælden (<1/10.000)	Overfølsomhed.  Anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner inklusiv hypotension og shock.  Angioneurotisk ødem (inklusive ansigtsødem).
<b>Lever og galdeveje</b> Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)  Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)  Meget sjælden (<1/10.000)	Hepatit, gulsot.  Leverlidelser.  Fulminant hepatit, forværring af porfyri.
<b>Psykiske forstyrrelser</b> Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)  Meget sjælden (<1/10.000)	Søvnløshed, agitation, depression, irritabilitet, angst.  Desorientering, mareridt, psykotisk lidelse.

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

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

#### 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**

M01AB05 - Non-steroide antiinflammatoriske/antireumatiske midler (NSAID).

#### 5.1 **Farmakodynamiske egenskaber**

##### **Virkningsmekanisme**

Voltaren indeholder diclofenacnatrium, et nonsteroidt stof, med udtalt antireumatisk, antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk virkning. Hæmning af prostaglandinbiosyntesen, der er vist i forsøg, menes at være fundamental for virkningsmekanismen. Prostaglandiner spiller en større rolle i at forårsage inflammation, smerte og feber.

In vitro hæmmer diclofenac ikke proteoglycanbiosyntesen i brusk i koncentrationer svarende til dem opnået i mennesker.

##### **Farmakodynamisk effekt**

I reumatiske sygdomme er de antiinflammatoriske og analgetiske egenskaber karakteriseret ved en mærkbar lettelse af tegn og symptomer som f.eks. smerter i hvile, smerter ved bevægelse, morgenstivhed og hævelse af led, såvel som en forbedret bevægelighed.

I post-traumatiske og post-operative inflammatoriske tilstande afhjælper Voltaren hurtigt både spontane smerter og smerter ved bevægelse samt reducerer inflammatorisk hævelse og sårødem.

I kliniske studier har man fundet, at Voltaren udøver en udtalt analgetisk effekt i moderate og svære smerter af ikke-reumatisk oprindelse. Kliniske studier har også afsløret at Voltaren kan, afhjælpe smerter og reducere blødning i primær dysmenoré.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Diclofenac absorberes fuldstændigt fra tarmkanalen efter enterotablettens passage gennem ventriklen. Selvom optagelsen er hurtig, kan starten forsinkes på grund af den gastroresistente coating af tablettens.

Gennemsnitlig maksimumkoncentration på 1,5 mikrogram/ml er nået i gennemsnit 2 timer efter indtagelse af én tablet på 50 mg. Den absorberede mængde er lineært korreleret til størrelsen af dosis.

Passagen gennem ventriklen er hurtigst, når dosis tages før måltidet, men den absorberede mængde er den samme.

Da omkring halvdelen af diclofenac metaboliseres ved første passage ("first pass metabolisme") gennem leveren er AUC efter oral eller rektal administration, omkring halvdelen af tilsvarende dosis indgivet parenteralt.

De farmakokinetiske egenskaber ændres ikke ved gentagen administration, og der sker ingen akkumulering hvis de rekommenderede dosisintervaller overholdes.

Plasmakoncentrationen hos børn er som hos voksne, forudsat at der gives ækvivalent dosis (mg/kg).

### Distribution

99,7 % af diclofenac er proteinbundet, hovedsageligt til albumin (99,4 %). Fordelingsvolumen er beregnet til 0,12 til 0,17 liter/kg.

Diclofenac trænger ind i synovialvæsken, hvor maksimumkoncentrationer kan måles 2 til 4 timer efter maksimale plasmakoncentrationer er opnået. Halveringstiden for elimination fra synovialvæsken er 3 til 6 timer. To timer efter højeste plasmakoncentrationer er opnået, er koncentrationen af den aktive substans allerede højere i synovialvæsken end i plasma, og forbliver højere i op til 12 timer.

### Biotransformation

Biotransformation af diclofenac foregår delvist ved glucuronidering af det intakte molekyle, men hovedsageligt ved enkelt og multipel hydroxylering og methoxylering, resulterende i flere phenoliske metabolitter (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-dihydroxy- og 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac). De fleste af disse omdannes til glucuronidkonjugater. To af disse phenoliske metabolitter er biologisk aktive, men i langt mindre grad end diclofenac.

### Elimination

Total systemisk clearance af diclofenac fra plasma er  $263 \pm 56$  ml/min (gennemsnit  $\pm$ SD). Den terminale halveringstid i plasma er 1 til 2 timer. Fire af metabolitterne, inklusive de to aktive, har også korte halveringstider på 1 til 3 timer. Én metabolit, 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac, har en meget længere plasmahalveringstid, men er næsten inaktiv.

Omkring 60 % udskilles i urinen som glucuronidkonjugat af det intakte molekyle og som metabolitter, hvoraf de fleste også omdannes til glucuronidkonjugater. Mindre end 1 % udskilles uomdannet. Resten af dosis elimineres som metabolitter gennem udskillelse via galden i fæces.

### **Patientkarakteristika**

Der er ikke observeret aldersafhængig forskel i diclofenacs absorption, metabolisme eller ekskretion.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er der ikke fundet akkumulering af den uomdannede aktive substans fra enkeltdosiskinetik ved anvendelse af anbefalet dosis.

Ved kreatininclearance <10 ml/min er steady-state plasmakoncentrationerne af hydroxymetabolitterne omkring 4 gange højere end hos normale patienter. Metabolitterne udskilles biliært.

Hos patienter med kronisk hepatitis eller ikke-dekompenseret cirrhose, er kinetik og metabolisme den samme som hos patienter uden leversygdom.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data fra akut og gentagen dosis-toksicitetsstudier, såvel som data fra genotoksicitets-, mutagenicitets- og carcinogenicitetsstudier med diclofenac afslørede ikke nogen 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**

#### **Kerne for 25 mg og 50 mg:**

Silica, kolloid vandfri  
Lactosemonohydrat  
Majsstivelse  
Natriumstivelsesglycolat  
Povidon  
Cellulose, mikrokrytalinsk  
Magnesiumstearat.

#### **Coating for 25 mg:**

Hypromellose,  
Gul jernoxid (E 172)  
Talcum, rensat  
Titandioxid (E 171)  
Methacrylsyre copolymer  
Macrogol  
Simeticon  
Ricinusolie, polyoxyethylen 40 hydrogeneret.

#### **Coating for 50 mg:**

Hypromellose  
Gul jernoxid (E 172)  
Talcum, rensat  
Titandioxid (E 171)  
Methacrylsyre copolymer  
Macrogol

Simeticon  
Rød jernoxid (E 172)  
Ricinusolie, polyoxyethylen 40 hydrogeneret.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for destruktions 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)**

25 mg: 09002  
50 mg: 10109

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. oktober 1977

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. december 2008