

Diclofenac Bluefish

M R F

Bluefish Pharma

Enterotablett 50 mg

(Runda, välvda, bruna tabletter, märkta med D 50 på ena sidan.
8,0 x 8,0 mm.)

Antiflogistikum med analgetisk och antipyretisk effekt

Aktiv substans:

Diklofenak

ATC-kod:

M01AB05

Läkemedel från Bluefish Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Diclofenac Bluefish enterotablett 25 mg och 50 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-11-18.

Indikationer

Reumatoid artrit.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot diklofenak eller mot något av hjälpämnen.
- Etablerad kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
- Aktivt gastrointestinalt sår, blödning eller perforation.
- Aktivt, eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning).
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med NSAID-behandling.
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Svår lever-eller njursvikt (glomerulusfiltration <30 ml/min) (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Hepatisk porfyri.
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt Graviditet).

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

Dosering

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

Reumatiska sjukdomar: Vuxna 75-150 mg dagligen fördelat på 2-3 dostillfällen beroende på sjukdomsaktiviteten.

Nedsatt njur- eller leverfunktion:

Hos patienter med lätt till måttlig nedsättning av njur- eller leverfunktionen förefaller inte dosreduktion vara nödvändig. Kontraindicerat vid allvarlig nedsättning (Se avsnitt Kontraindikationer). Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion skall kontrolleras noggrant vid behandling med diklofenak. Lägsta effektiva dos bör användas.

Äldre patienter:

Lägsta effektiva dos bör eftersträvas (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Barn och ungdomar:

Diclofenac Bluefish bör ej ges till barn och ungdomar under 18 år.

Högsta rekommenderade dygnsdos är 150 mg.

Tabletterna skall sväljas hela tillsammans med vätska.

För maximal effekt skall tabletterna inte tas i samband med eller direkt efter måltid.

Behandlingskontroll:

Vid längre behandlingstider med Diclofenac Bluefish bör laboratorievärdena följas för blodbild, lever- och njurfunktion.

Varningar och försiktighet

Generellt

Det föreligger ett starkt samband mellan dosen och allvarliga gastrointestinala biverkningar. Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt Doserings och effekter på magtarmkanalen och hjärta/kärl nedan).

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

Försiktighet ska av grundläggande medicinska skäl iakttas för äldre patienter. Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid användning av NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala. Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion. Det rekommenderas särskilt att lägsta effektiva dos administreras till sköra, äldre patienter eller till dem med låg kroppsvikt (se avsnitt Doserings).

Liksom med andra NSAID kan allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, också uppträda i sällsynta fall med diklofenak utan att patienten tidigare exponerats för läkemedlet. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt. Symtom på sådana reaktioner kan t.ex. vara bröstsmärta i samband med en allergisk reaktion mot diklofenak.

Patienter med gastrointestinala besvär eller med tidigare ulceration, liksom patienter med ulcerös kolit, Crohns sjukdom,

nedsatt leverfunktion, SLE, hematopoes- eller koagulations-rubbningar bör noggrant kontrolleras under behandling med diklofenak.

Diclofenac Bluefish innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Gastrointestinala effekter

NSAID ska ges under en noggrann medicinsk övervakning och med speciell försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) då tillståndet kan förvärras (se avsnitt Biverkningar).

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan bli fatal, har rapporterats för alla NSAID, inklusive diklofenak, och kan uppträda när som helst under behandling, med eller utan varningssymtom och utan att de förekommit tidigare.

NSAID-preparat, inräknat diklofenak, kan vara förknippade med en ökad risk för gastrointestinalt anastomosläckage. Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet rekommenderas vid användning av diklofenak efter gastrointestinal kirurgi.

Liksom med alla NSAID, inklusive diklofenak, är noggrann medicinsk uppföljning nödvändig och särskild försiktighet ska iakttas när diklofenak ordineras till patienter med symtom som tyder på gastrointestinala störningar eller med en anamnes som tyder på sår, blödning eller perforation i mag-tarmkanalen (se avsnitt Biverkningar). Risken för gastrointestinal blödning,

ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation och hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos. Kombinationsterapi med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för gastrointestinala problem (se nedan och avsnitt Interaktioner).

Patienter med en anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning), särskilt i inledningen av behandlingen.

Försiktighet bör iakttas för patienter under samtidig behandling med läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning som orala kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmare som acetylsalicylsyra (se avsnitt Interaktioner).

Behandlingen med Diclofenac Bluefish skall avbrytas hos patienter som utvecklar gastrointestinal blödning eller sår.

Levereffekter

Noggrann medicinsk uppföljning och försiktighet krävs när diklofenak ordineras till patienter med nedsatt leverfunktion eftersom detta tillstånd kan försämrats.

Liksom med andra NSAID, inklusive diklofenak, kan värdena för ett eller flera leverenzym öka. Vid långvarig behandling med diklofenak krävs regelbundna kontroller av leverfunktionen som en

försiktighetsåtgärd. Behandlingen med diklofenak ska avbrytas om onormala levervärden kvarstår eller förvärras, om patienten utvecklar kliniska tecken eller symtom som tyder på leversjukdom, eller om andra tillstånd uppträder (t.ex. eosinofili, utslag). Hepatit kan uppträda i samband med användning av diklofenak utan prodromalsymtom.

Försiktighet ska iakttas när diklofenak administreras till patienter med hepatisk porfyri, eftersom det kan utlösa en attack.

Njureffekter

Eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling, inklusive diklofenak, krävs särskild försiktighet för patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion, anamnes på hypertoni, äldre patienter, patienter som samtidigt behandlas med diuretika eller läkemedel som kan ha en signifikant påverkan på njurfunktionen samt för patienter som av någon orsak förlorat stora extracellulära volymer, t.ex. före eller efter ett större kirurgiskt ingrepp (se avsnitt Kontraindikationer). Kontroller av njurfunktionen rekommenderas som försiktighetsåtgärd när diklofenak används av sådana patienter. Då behandlingen avbryts återhämtar sig patienten oftast till det tillstånd som förelåg före behandlingen.

Hudeffekter

Allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, inkluderande exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med NSAID-behandling (se avsnitt Biverkningar). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden.

Behandling med Diclofenac Bluefish bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

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

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Lämplig övervakning och rådgivning krävs för patienter med anamnes på hypertoni och/eller lindrig till måttlig hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av diklofenak, särskilt i höga doser (150 mg dagligen) och vid långtidsbehandling, kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande. Eftersom de kardiovaskulära riskerna med diklofenak kan öka med dos och exponeringstid, ska kortast möjliga behandlingstid och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring och svar på behandlingen ska utvärderas med jämna mellanrum.

Hematologiska effekter

Liksom med andra NSAID rekommenderas kontroller av blodstatus i samband med långvarig behandling med diklofenak.

Liksom andra NSAID kan diklofenak temporärt hämma trombocyttaggregationen. Patienter med hemostasrubbingar bör kontrolleras noggrant.

Effekter på luftvägarna

Hos patienter med astma, säsongsbunden allergisk rinit, svullnad i nässlemhinnan (dvs. nasala polyper), kronisk obstruktiv lungsjukdom eller kroniska infektioner i andningsvägarna (särskilt om de är kopplade till symtom som liknar de vid allergisk rinit) är reaktioner mot NSAID, såsom förvärrad astma (så kallad intolerans mot analgetika/analgetisk astma), Quinckes ödem eller urtikaria, vanligare än hos andra patienter. Särskild försiktighet rekommenderas därför för sådana patienter (beredskap för akutsituationer). Det gäller även för patienter som är allergiska mot andra substanser, med symtom som hudreaktioner, klåda eller urtikaria.

Övrigt

Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia eller antidiabetika bör observeras med avseende på överdosering då samtidig medicinering med diklofenak förekommer.

Laboratorieprover bör genomföras för att kontrollera att önskad effekt av antikoagulantia bibehålles. Isolerade fall av hypoglykemi och hyperglykemiska effekter som kräver dosjustering av antidiabetika har rapporterats.

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

Liksom för andra analgetika gäller: Om patienter med akuta buksmärter ges upprepad smärtlindring kan detta förändra eller dölja symtombilden vid eventuella komplikationer som t.ex. perforation.

Långvarig användning av smärtstillande medel vid huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om det misstänks eller om så är fallet, bör behandlingen avslutas. Läkemedelsinducerad huvudvärk kan misstänkas hos patienter med frekvent eller dagligt upprepad huvudvärk trots regelbunden medicinering med smärtstillande läkemedel.

Användning av diklofenak kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Detta gäller för alla läkemedel som hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntes. Påverkan är reversibel och upphör vid utsättande av dessa typer av läkemedel (se avsnitt Graviditet).

Liksom andra NSAID kan Diclofenac Bluefish på grund av sina farmakodynamiska egenskaper maskera tecken eller symptom på infektion.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel: Försiktighet rekommenderas eftersom samtidig administrering kan öka blödningsrisken. Även om kliniska undersökningar inte verkar visa att diklofenak påverkar effekten av antikoagulantia, finns det rapporter om ökad blödningsrisk hos patienter som får diklofenak och antikoagulantia samtidigt. Noga övervakning av dessa patienter rekommenderas därför.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

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

Diuretika och antihypertensiva medel: Liksom för andra NSAID kan samtidig användning av diklofenak med diuretika eller antihypertensiva medel (t.ex. betablockerare, ACE-hämmare) minska dessa läkemedels antihypertensiva effekt. En sådan kombination ska därför administreras med försiktighet och regelbundna kontroller av blodtrycket rekommenderas, i synnerhet hos äldre patienter. Det är viktigt att patienterna får tillräckligt med vätska. Kontroller av njurfunktionen efter det att samtidig behandling har satts in och regelbundet därefter bör övervägas, i synnerhet vid användning av diuretika och ACE-hämmare på grund

av den ökade risken för nefrotoxicitet. Samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel kan leda till förhöjda kaliumnivåer i serum, vilket därför bör kontrolleras ofta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Angiotensin II-antagonister: NSAID kan minska effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. När NSAID administreras tillsammans med angiotensin II-antagonister föreligger för vissa patienter (framförallt där njurfunktionen är nedsatt t.ex. hos äldre och dehydrerade patienter) en ökad risk för akut njursvikt, vilken oftast är reversibel. Därför bör kombinationen ges med försiktighet till framförallt äldre. Patienter ska hållas hydratiserade. Monitorering av njurfunktionen bör övervägas då kombinationsbehandling initieras och regelbundet därefter.

Andra NSAID: Samtidig systemisk användning av andra NSAID bör generellt undvikas p.g.a. ökad risk för biverkningar.

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

Perorala antidiabetika: Kliniska studier har visat att diklofenak inte påverkar effekten av antidiabetika men isolerade rapporter av hypo- och hyperglykemi som krävt dosjustering har rapporterats.

Kortikosteroider: Samtidig behandling med diklofenak och kortikosteroider kan öka risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av diklofenak på andra läkemedels farmakokinetik:

Metotrexat: NSAID hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat med ökade plasmakoncentrationer som följd. Försiktighet rekommenderas när NSAID, inklusive diklofenak, administreras inom 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat, eftersom metotrexatkoncentrationerna kan stiga och den metotrexatrelaterade toxiciteten öka.

Högdosbehandling med metotrexat bör undvikas vid samtidig diklofenakbehandling. Försiktighet bör iakttas vid samtidig lågdosbehandling och patienterna bör monitoreras avseende metotrexatrelaterad toxicitet.

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

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

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

Fenytoin: När fenytoin används samtidigt som diklofenak rekommenderas kontroller av plasmakoncentrationerna av fenytoin eftersom exponeringen för fenytoin förväntas kunna öka.

Effekter av andra läkemedel på diklofenaks farmakokinetik:

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

Potent CYP2C9 hämmare: Försiktighet rekommenderas vid samtidig förskrivning av diklofenak och potenta CYP2C9 hämmare (såsom sulfinpyrazon och vorikonazol), då det kan resultera i en signifikant ökning av plasmakoncentrationen och exponeringen för diklofenak pga hämning av diklofenaks metabolism.

Kolestipol och kolestyramin: Vid samtidig administrering av diklofenak och kolestipol eller kolestyramin minskar absorptionen av diklofenak med cirka 30 respektive 60 % eller fördröjs.

Diklofenak bör därför ges minst en timme före eller 4 till 6 timmar efter intag av kolestipol/kolestyramin.

Absorptionshastigheten för diklofenak minskar när Diclofenac Bluefish enterotabletter tas i samband med måltid. Det är därför inte tillrådligt att ta tablettorna i samband med eller direkt efter måltid.

Graviditet

Kategori C.

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för gastroschisis och hjärtmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av graviditeten skall Diclofenac Bluefish användas endast då det är absolut nödvändigt. Om Diclofenac Bluefish används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Ökad blödningstid beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocytterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående medför att Diclofenac Bluefish är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Amning

Grupp IVb.

Liksom för andra NSAID passerar små mängder av diklofenak över i modersmjölk. För att undvika biverkningar hos spädbarnet ska diklofenak därför inte administreras i samband med amning.

Fertilitet

Liksom andra NSAID kan användning av diklofenak minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt för att bli gravida eller som genomgår en fertilitetsutredning ska utsättning av diklofenak övervägas.

Trafik

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

Biverkningar

Vid behandlingens början kan gastrointestinala besvär förekomma hos cirka 10% av patienterna.

Dessa biverkningar försvinner vanligen inom några dagar, även under fortsatt terapi.

Gastroduodenalsår, perforation eller gastrointestinal blödning kan ibland vara livshotande, särskilt hos äldre (se avsnitt Varningar och försiktighet). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen med eller utan varningssymtom eller tidigare sjukdomshistoria. Diklofenak hämmar temporärt trombocyttaggregationen, vilket kan leda till ökad risk hos patienter med olika blödningssjukdomar.

Biverkningarna i tabellen är ordnade efter frekvens, med de vanligast förekommande biverkningarna först, enligt följande frekvensangivelse: mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), mycket sällsynta ($<1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har rapporterats från långtids- eller korttidsanvändning.

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, (inklusive hemolytisk- och aplastisk anemi).

Immunsystemet

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

Mycket sällsynta: Angioneurotiskt ödem (inklusive ansiktsödem).

Psykiatriska störningar

Mycket sällsynta: Desorientering, depression, insomni, mardrömmar, lättretlighet, oro, psykotiska störningar.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel.

Sällsynta: Somnolens.

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

Ögon

Mycket vanliga: Synstörningar, dimsyn, dubbelseende.

Öron och balansorgan

Vanliga: Svindelkänsla.

Mycket sällsynta: Tinnitus, nedsatt hörsel.

Hjärtat

Mycket sällsynta: Palpitationer, bröstsmärta, hjärtsvikt, myokardinfarkt.

Ingen känd frekvens: Kounis syndrom

Blodkärl

Mycket sällsynta: Hypertoni, vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Bronkospasm.

Sällsynta: Astma (inklusive dyspné).

Mycket sällsynta: Pneumonit.

Magtarmkanalen

Vanliga: Epigastrisk smärta, illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, dyspepsi, flatulens, anorexi.

Sällsynta: Gastrit, gastrointestinal blödning, hematemes, melaena, gastrointestinalt sår (med eller utan blödning eller perforation), blodiga diarréer.

Mycket sällsynta: Diafragmaliknande tarmrestrikturer, kolit (inklusive hemorragisk kolit och exacerbationer av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom), stomatit (inklusive ulcerativ stomatit), glossit, esofagusstörningar, konstipation, pankreatit.

Ingen känd frekvens: Ischemisk kolit

Lever och gallvägar

Vanliga: Transaminasstegringar (ASAT, ALAT).

Sällsynta: Leverfunktionsstörningar inklusive hepatit med eller utan ikterus.

Mycket sällsynta: Fulminant hepatit, levernekros, leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag

Sällsynta: Urtikaria.

Mycket sällsynta: eksem, erytema, erytema multiforme, erythrodermi (exfoliativ dermatit), håravfall,

ljusöverkänslighetsreaktioner, purpura (inklusive allergisk purpura), pruritus, bullösa eruptioner som Steven Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

Njurar och urinvägar

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Trötthet

Sällsynta: ödem, impotens (samband med diklofenak tveksamt).

Kliniska prövningar och epidemiologiska data visar genomgående på en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) i samband med diklofenakbehandling, särskilt vid höga doser (150 mg dagligen) och långtidsbehandling (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Överdoser

Toxisk dos för vuxen >300 mg. 50 mg till 1-3-åringar gav ingen eller lindrig intoxikation. 150 mg till 2-åring gav efter koltillförel lindrig intoxikation. 325 mg till vuxen gav måttlig intoxikation. 2,8 g under en vecka gav tarmperforation hos vuxen, 2 g till vuxen gav njurpåverkan.

Symptom: Det finns ingen typisk klinisk bild vid överdosering med diklofenak. Överdoser kan orsaka symtom som illamående, kräkningar, buksmärta, gastrointestinal blödning, diarré, yrsel, somnolens, huvudvärk, tinnitus, oro, hallucinationer och kramper,

ödemtendens och eventuellt metabolisk acidosis. Vid kraftig förgiftning kan akut njursvikt och leverskador uppstå.

Behandling: Behandling av akut förgiftning med NSAID, inklusive diklofenak, utgörs väsentligen av understödande åtgärder och symptomatisk behandling. Understödjande åtgärder och symptomatisk behandling ska ges för komplikationer som hypotoni, njursvikt, kramper, gastrointestinala störningar och andningsdepression.

Särskilda åtgärder som forcerad diures, dialys eller hemoperfusion kan troligen inte bidra till att eliminera NSAID, inklusive diklofenak, på grund av den höga proteinbindningsgraden och omfattande metabolismen.

Aktivt kol kan övervägas efter intag av en potentiellt toxisk överdos och gastrisk dekontaminering (t.ex. kräkningar, ventrikeltömning) efter intag av en potentiellt livshotande överdos. Antacida vid behov som kompletteras med sukralfat.

Farmakodynamik

Diclofenac Bluefish innehåller natriumsaltet av diklofenak som är en icke-steroid substans med anti-inflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper.

Hämning av prostaglandinsyntesen har experimentellt visats vara en viktig del av verkningsmekanismen. Prostaglandiner spelar en huvudsaklig roll i orsaken till inflammation, smärta och feber. Detta innebär dessutom att diklofenak hämmar trombocyttaggregationen. Vid reumatiska sjukdomar utövar diklofenak antiinflammatoriska

och analgetiska egenskaper som kliniskt karaktäriseras av lindring av symtom som smärta i vila och rörelse, morgonstelhet, ledsvullnad såväl som en förbättring av funktionen.

I kliniska studier vid primär dysmenorré har diklofenak visats lindra smärta och reducera blödningsmängden.

Diklofenak hämmar den renala prostaglandinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt Kontraindikationer).

Farmakokinetik

Diklofenak absorberas snabbt och fullständigt från enterotabletten efter ventrikelpassage. Efter intag av en tablett i samband med eller efter måltid är passagen genom ventrikeln långsammare än om tablettens intas före måltid, men mängden absorberad aktiv substans är densamma. Biotillgängligheten är ca 50 % efter peroral dos på grund av förstapassagemetabolismen i levern. Maximal plasmakoncentration är 1,5 µg/ml (5 µmol/l) och erhålles i medeltal 2 timmar efter intag av en 50 mg tablett. Plasmakoncentrationen är linjärt relaterad till dosen.

Den aktiva substansen elimineras från plasma med en total clearance om 263 ± 56 ml/min. Halveringstiden är 1-2 timmar.

I synovialvätskan uppnås maximal koncentration av diklofenak 2-4 timmar efter den maximala plasmakoncentrationen.

Halveringstiden i synovialvätska är 3-6 timmar. Redan 4-6 timmar

efter intag är koncentrationen av aktiv substans högre i synovialvätskan än i plasma och förblir högre i upp till 12 timmar.

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

Biotransformationen av diklofenak involverar enkel och multipel hydroxylering och glukuronidering. Ungefär 60 % av den administrerade dosen utsöndras via urinen i form av metaboliter. Mindre än 1 % utsöndras som oförändrad substans. Resten av dosen elimineras som metaboliter i galla och feces.

Farmakokinetiska egenskaper förblir oförändrade efter upprepad administrering.

Ingen ackumulation uppträder vid rekommenderat dosintervall.

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

Patientfaktorer

Hos patienter med nedsatt njurfunktion har ingen ackumulation av den oförändrade aktiva substansen setts efter endostillförsel. Vid en kreatinin clearance mindre än 10 ml/min är den teoretiska plasmanivån vid steady-state av metaboliterna ca 4 gånger så hög som hos friska personer. Metaboliterna utsöndras via gallan. Hos patienter med nedsatt leverfunktion (kronisk hepatit, icke-kompenserad cirros) är kinetiken och metabolismen av diklofenak densamma som hos patienter utan leversjukdom.

Prekliniska uppgifter

Det finns ingen preklinisk information som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller diklofenaknatrium 25 mg respektive 50 mg

Hjälpämnen: Laktosmonohydrat 50 mg respektive 65 mg.

Förteckning över hjälpämnen

25 mg:

Laktosmonohydrat , magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, natriumstärkelseglykolat, majsstärkelse, makrogol, metakrylsyra-etylakrylatsampolymer, dimetikon, polysorbat 80, sorbinsyra, talk, färgämnen (gul järnoxid E172, titandioxid E171).

50 mg:

Laktosmonohydrat , magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, natriumstärkelseglykolat, majsstärkelse, makrogol, metakrylsyra-etylakrylatsampolymer, dimetikon, polysorbat 80, sorbinsyra, talk, färgämnen (röd och gul järnoxid E172, titandioxid E171).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för diklofenak är framtagen av företaget GlaxoSmithKline Consumer Healthcare för Voltaren, Voltaren T, Voltaren® T

Miljörisk: Användning av diklofenak har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Diklofenak bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Diklofenak har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 1.02 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 6790.99kg (total sold amount API expressed as the free active, in Sweden year 2016, derived from sodium, potassium and ethylamine salt forms, data from Quintiles IMS). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies:

Green Algae (Desmodesmus subspicatus):

IC50 72 h (average growth rate) = 72,000 $\mu\text{g/L}$ (OECD 201)

(Reference 5)

Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

NOEC 96 h (average growth rate) = 68,000 µg/L (OECD 201)
(Reference 9)

Aquatic plants (Lemna minor):

EC50 7 days = 10,000 µg/L (OECD 201) (Reference 5)

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 68,000 µg/L (OECD 202) (Reference 5)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 22,700 µg/L (OECD 202) (Reference 9)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

NOEC 7 days (reproduction) = 1,000 µg/L (OECD 211) (Reference 9)

Zebrafish (Danio rerio)

Acute toxicity

LC50 96 h (mortality) = 82,000 µg/L (OECD203) (Reference 6)

Fathead minnow (Oncorhynchus mykiss):

Chronic toxicity

NOEC 95 days (histopathological alterations in gills) = 369 µg/L
(OECD 210) (Reference 7)

Zebrafish (Danio rerio)

Chronic toxicity

NOEC 34 days (survival) = 320 µg/L (OECD210) (Reference 8)

Zebrafish (Danio rerio)

Chronic toxicity

NOEC 10 days (development) = 4,000 µg/L (OECD210) (Reference 9)

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) > 100,000 µg/L (OECD 209) (Reference 10)

The PNEC is based on the following data:

PNEC (µg/l) = lowest chronic NOEC / 10, where 10 is the assessment factor used.

A NOEC of 320 µg/l for chronic fish toxicity has been used for this calculation

$PNEC = 320 \mu\text{g/L} / 10 = 32.0 \mu\text{g/l}$

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three long-term NOECs. NOEC for fish (= 320 ug/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 1.02/32 = 0.032, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase “Use of diclofenac has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Environmental fate studies

Degradation: 55.5%, not readily biodegradable (OECD301 D, 1981)
(Reference 11)

Significant depletion by sediment microbial activity (93 % depletion of diclofenac after 5 day (Reference 12)

$t_{1/2} = 5.5 - 18.6$ days in sediment systems (bench-scale annular flume; flat sediment surface vs moving sediment) (Reference 14)

In the study on transformation of diclofenac in sediment systems, report a half-life of 5.5-18.6 days (Reference 14).

Significant primary degradation of diclofenac has also been shown in sediment studies (Reference 13).

Photolysis: $t_{1/2} = 2.4$ days (in salt and organic-free water, 50° N in winter) (Reference 2)

$t_{1/2} = 39$ min (in natural water and Milli-Q water, 45° N in summer) (Reference 15)

Justification of chosen degradation phrase:

Diclofenac is not readily biodegradable nor inherently biodegradable. A weight of evidence approach suggests that diclofenac is subject to biotic and abiotic degradation in various environmental niches. However, there is insufficient data on degradation products to warrant conclusion of slow degradation in the environment. Thus the phrase “Diclofenac is potentially persistent” is thus chosen.

Bioaccumulation

$BCF_{ss} = 3-5$ (Reference 16)

5 -11 (Reference 4)

2.5 - 29 (Reference 12)

Based on the low BCF found in a standard OECD305 fish bioconcentration study, the phrase “diclofenac has low potential for

bioaccumulation” is justified for the risk assessment on diclofenac (see table 8 of 2012 www.fass.se guidance)

Vulture (old world) populations in India and Pakistan were exposed to comparatively high concentrations of diclofenac via the very exceptional pathway of extensive diclofenac use in cattle. The pathway: veterinary use in cattle - leaving of dead cattle for vultures to feed upon (for cultural reasons) and subsequent secondary poisoning leading to acute toxic effects in vultures are unlikely to be applicable to the situation in Sweden.

Based on the low bioconcentration factor found in our study (Harlan Laboratories Study D24068) on bioconcentration in fish, similar effects are not expected in fish eating birds, as the bioaccumulation via the pathway “patients use as human pharmaceutical - excretion/wash-off to sewer systems - intake into surface waters - bioconcentration in fish - accumulation in fish-eating birds” is not expected to be significant and consequently not expected to lead to acute toxic effects in birds.

Partition Coefficient: $\log P$ (neutral species) = 4.51 (Reference 3)
 $\log D$ (pH 7.4) = 1.31 (Reference 3)
 $\log D$ (pH 7.0) = 1.9 (Reference 17)

Excretion (metabolism)

Biotransformation of diclofenac takes place partly by glucuronidation of the intact molecule, but mainly by single and multiple hydroxylation and methoxylation, resulting in several phenolic metabolites, most of which are converted to glucuronide conjugates. Two phenolic metabolites are biologically active, but to a much lesser extent than diclofenac.

About 60% of the administered dose is excreted in the urine in the form of the glucuronide conjugate of the intact molecule and as metabolites, most of which are also converted to glucuronide

conjugates. Less than 1% is excreted as unchanged substance. The rest of the dose is eliminated as metabolites through the bile in the faeces (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Diclofenac does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Diclofenac does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on $BCF < 2,000$.

References

- ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- Andreozzi R, Marotta R, Paxéus N (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*; 50: 1319-1330.
- Avdeef A, Box KJ, Comer JEA, Hibbert C, Tam KY (1998). pH-metric logP 10. Determination of liposomal membrane-water partition coefficients of ionizable drugs. *Pharmaceutical Research*; 15 (2): 209-215.
- Brown JN, Paxéus N, Förlin L, Larsson DGJ (2007). Variations in bioconcentration of human pharmaceuticals from sewage effluents into fish blood plasma. *Environmental Toxicology and Pharmacology*; 24: 267-274.
- Cleuvers M (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters*; 142 (3): 185-194.
- Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Project No.81 17 95. Final report: 24.2.1982

- Harlan Laboratories Study D24046. Diclofenac Na: Toxic Effects to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) in an Early-Life stage Toxicity Test. Final report: 16.12.2011.
- Harlan Laboratories Study D33507. Diclofenac Na: Toxic Effects to Zebra Fish (*Danio rerio*) in an Early-Life Stage Toxicity Test. Final report 13.12.2011.
- Ferrari B, Paxéus N, Giudice RL, et al (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety*; 55: 359-370.
- Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Test No: 900010, Final report: 06.04 .1990
- Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Project No:81 17 94, Final report: 22.2.1982
- Fick J, Lindberb RH, Parkkonen J, Arvidsson B, Tysklind M, Larsson DGJ (2010). Therapeutic levels of levonorgestrel detected in blood plasma of fish: results from screening rainbow trout exposed to treated sewage effluents. *Environmental Science and Technology*, 44(7): 2661-2666.
- Gröning J, Held C, Garten C, et al (2007). Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate. *Chemosphere*; 69: 509-516.
- Kunkel U and Radke M (2008). Biodegradation of acidic pharmaceuticals in bed sediments: insight from a laboratory experiment. *Environmental Science and Technology*; 42: 7273-7279.
- Packer JL, Werner JL, Latch DE, McNeill K, Arnold W (2003). Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibric acid, and ibuprofen. *Aquatic Sciences*; 65: 342-351.

- Harlan Laboratories Study D24068. [¹⁴C]-Diclofenac Na: Bioconcentration Flow-Through Test in the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Final report: 21.11.2011.
- Scheytt T, Mersmann P, Lindstädt R and Heberer T (2005a). 1-octanol/water partition coefficients of 5 pharmaceuticals from human medical care: carbamezipine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone. *Water, Air, and Soil Pollution*; 165: 3-11.
- Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Voltarol ampoules. Novartis Pharmaceuticals Ltd, March 2017.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Blisters: 5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Enterotablett 25 mg Runda, välvda, gula tabletter, märkta med D 25 på ena sidan. 7,0 x 7,0 mm.

30 tablett(er) blister, 67:64, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

100 tablett(er) blister, 122:48, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

Enterotablett 50 mg Runda, välvda, bruna tabletter, märkta med D

50 på ena sidan. 8,0 x 8,0 mm.

20 tablett(er) blister, 75:68, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

30 tablett(er) blister, 58:64, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

50 tablett(er) blister, 87:74, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

100 tablett(er) blister, 71:48, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare