

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diklofenakdietylamin Norfri 23,2 mg/g (2,32 %) gel.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 gram gel inneholder 23,2 mg diklofenakdietylamin, tilsvarende 20 mg diklofenaknatrium.

Hjelpestoffer: Propylenglykol (50 mg/g gel)
 Butylhydroksytoluen (0,2 mg/g gel).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.

Hvitaktig, myk, homogen, kremfargende gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne og barn fra 14 år

Milde til moderate smerter i forbindelse med forstuing eller forstrekning.

Voksne over 18 år

Milde til moderate smerter i fingre eller knær i forbindelse med artrose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne og barn fra 14 år og oppover

Diklofenakdietylamin Norfri 2,32 % gir smertelindring i inntil 12 timer (applisert 2 ganger daglig, morgen og kveld). Gelen smøres forsiktig inn på det smertefulle området.

Mengden gel som skal brukes ved hver applisering er avhengig av størrelsen på det smertefulle området: 2 gram til 4 gram gel (tilsvarende størrelsen på et kirsebær til en valnøtt) er tilstrekkelig til å behandle et område på 400-800 cm². Hendene bør vaskes etter applisering, med mindre hendene er det området som skal behandles.

Varigheten av behandlingen avhenger av indikasjon og klinisk respons. Gelen bør ikke brukes lengre enn 14 dager ved forstuing eller forstrekning, og ikke lengre enn 21 dager ved artrosesmerter i fingre eller knær, med mindre legen har anbefalt lengre behandlingstid.

Lege bør kontaktes dersom symptomene forverres eller ikke bedres innen 7 dager.

Barn (under 14 år)

Effekt og sikkerhet av Diklofenakdietylamin Norfri er ikke etablert for barn under 14 år. (se også kontraindikasjoner pkt. 4.3).

Dersom det er nødvendig med mer enn 7 dagers behandling for smertelindring hos barn/ungdom 14 år og eldre, eller dersom symptomene blir verre, anbefales det at pasienten eller pasientens foreldre kontakter lege.

Eldre (over 65 år)

Dosering som for voksne.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).

Pasienter som har opplevd astmaanfall, urtikaria eller akutt rhinitt ved bruk av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs.

Graviditetens tredje trimester.

Barn under 14 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved bruk på store hudområder i lengre perioder kan det ikke utelukkes at systemiske bivirkninger kan opptre. Legemidlet bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre-, hjerte- eller leverfunksjon, så vel som ved aktivt ulcus pepticum (se preparatomtale for formuleringer av diklofenak til systemisk bruk). På grunn av økt risiko for systemiske bivirkninger skal forsiktighet utvises ved samtidig bruk av perorale NSAIDs.

Diklofenakdietylamino Norfri 2,32 % skal bare appliseres på uskadet hud uten sykdomstegn; ikke på sår i huden eller åpne skader. Må ikke komme i kontakt med øyne eller slimhinner og må ikke svelges.

Behandlingen seponeres hvis hudutslett utvikles etter påføring av produktet.

Diklofenakdietylamino Norfri 2,32 % kan brukes sammen med løstsittende bandasjer, men skal ikke brukes med en lufttett, tetsittende bandasje.

På grunn av risiko for fotosensitivitetsreaksjoner bør direkte sollys, også solarium, unngås på det behandlede området under behandlingstiden og i 2 uker deretter.

Opplysninger om noen av hjelpestoffene

Diklofenakdietylamino Norfri 2,32 % inneholder propylenglykol som kan gi mild lokal hudirritasjon hos enkelte

personer. Gelen inneholder også butylhydroksytoluen som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), eller irritasjon i øyne og slimhinner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den lave systemiske absorpsjonen av diklofenak ved topikal applikasjon gjør at interaksjoner er lite sannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Den systemiske konsentrasjonen av diklofenak er lavere etter topikal administrasjon, sammenlignet med orale formuleringer. Følgende anbefales med bakgrunn i erfaring fra behandling med NSAID's med systemisk opptak:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha uheldige effekter på graviditeten og/eller embryoføtal utvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en økt risiko for spontanabort, hjertermisdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i graviditeten. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var økt fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. I dyrestudier har administrering av prostaglandinsyntesehemmere vist å gi en økning i pre- og postimplantasjonstap og embryoføtal

dødelighet. I tillegg har økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, vært rapportert hos dyr som er gitt en prostaglandinsyntesehemmere under organogenesen.

Diklofenak skal ikke gis under første og andre trimester med mindre det er strengt nødvendig. Dersom diklofenak blir brukt av kvinner som forsøker å bli gravide, eller under graviditetens første og andre trimester, bør dosen holdes så lav som mulig og behandlingen så kortvarig som mulig.

Under graviditetens tredje trimester kan bruk av prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon).
- renal dysfunksjon, som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramniose.

Hos mor og den nyfødte ved slutten av graviditeten kan prostaglandinsyntesehemmere føre til:

- mulig forlengelse av blødningstiden, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser.
- hemming av uterine sammentrekninger, som resulterer i forsinket eller forlenget fødsel.

Diklofenak er derfor kontraindisert under graviditetens tredje trimester.

Amming

I likhet med andre NSAIDs overføres diklofenak til morsmelk i små mengder. Ved terapeutiske doser av Diklofenakdietylamin Norfri forventes det ingen effekter på det diende barnet. På grunn av manglende kontrollerte studier på ammende kvinner, skal produktet kun brukes under amming etter helsepersonells anbefaling. I slike tilfeller skal Diklofenakdietylamin Norfri ikke brukes på brystene, på store hudområder eller over lengre tid (se punkt 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ved topikal bruk har Diklofenakdietylamin Norfri ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger inkluderer milde og forbigående hudreaksjoner på applikasjonsstedet. I svært sjeldne tilfeller kan allergiske reaksjoner forekomme.

Bivirkninger (tabell 1) er rangert etter frekvens, de mest vanlige først, etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), (vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Under hver frekvensgruppe er bivirkningene oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært sjeldne	Pustuløst utslett
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Hypersensitivitet (inkludert urticaria), angioødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne	Astma
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Dermatitt (inkludert kontaktdermatitt), utslett, erytem, eksem, pruritus
Sjeldne	Bulløs dermatitt
Svært sjeldne	Fotosensitivitetsreaksjoner
Ikke kjent	Brennende følelse på applikasjonsstedet, tørr hud

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Den lave systemiske absorpsjonen av diklofenak ved topikal applikasjon gjør at sannsynligheten for overdosering er liten.

Uønskede effekter, tilsvarende de som er sett etter en overdose med diklofenak tabletter, kan forventes dersom Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 % inntas ved et uhell (1 tube med 50 g gel inneholder tilsvarende 1 g diklofenaknatrium).

Skulle peroralt inntak forekomme ved et uhell, og alvorlige systemiske bivirkninger oppstå, gis behandling som ved forgiftning med perorale NSAIDs. Magetømming og aktivt kull kan vurderes, særlig dersom det er kort tid siden inntaket.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Middel til lokal bruk ved ledd- og muskelsmerter. Ikke-steroid antiinflammatorisk middel til lokal bruk, ATC-kode: M 02A A15.

Virkemekanisme og farmakodynamiske effekter:

Diklofenak er et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID) med uttalt analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk virkning. Primær virkningsmekanisme av diklofenak er hemming av prostaglandinsyntesen.

Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 % er et antiinflammatorisk og analgetisk preparat for topikal behandling. Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 % virker smertedempende, motvirker hevelse og reduserer tiden det tar å gjenvinne normal funksjon ved inflammasjon og smerte på grunn av skader eller av revmatisk årsak.

I en studie på forstuing av ankel (VOPO-P-307), resulterte behandling med Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 % gel i signifikant redusert smerte, målt ved bevegelses-score, og signifikant forbedret ankelledsfunksjon sammenlignet med placebogruppen innen 3 dager etter behandlingsstart.

To dager etter behandlingsstart opplevde pasientene som ble behandlet med Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 % en 32 mm nedgang på en 100 mm "Visual Analogue Scale (VAS)" i smerte ved bevegelse (Pain on Movement – POM), mens nedgangen i placebogruppen var på 18 mm ($p < 0,0001$). Fire dager etter behandlingsstart sank POM med 49,1 mm hos pasienter som brukte Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 %, sammenlignet med 25,4 mm i placebo-gruppen ($p < 0,0001$).

Syv dager etter behandlingsstart var gjennomsnittlig forskjell i hevelse mellom skadde og kontralaterale ankler 0,3 cm for Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 %, og 0,9 cm for placebo ($p < 0,0001$).

Median tid til 50 % nedgang i POM var 4 dager i Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 % -gruppen, versus 8 dager i placebogruppen ($p < 0,0001$). Median tid til VAS-score på 30 mm eller mindre for POM var 4 dager i begge gruppene som mottok aktiv behandling, versus 9 dager i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Etter fire dagers behandling av ankelforstuing vurderte 41,3 % av pasientene som mottok Diklofenakdietylaminnorfri 2,32 % sin behandling som god, 41,3 % som veldig god og 1,3 % som svært god. I placebo-gruppen var tilsvarende andeler hhv. 19,5 %, 3,7 % og 0 % ($p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mengden diklofenak som absorberes systemisk er proporsjonal med størrelsen på hudområdet som behandles og er avhengig både av total dose administrert og hudens grad av hydrering. Systemisk eksponering av Diklofenakdietylamin Norfri 2,32 % (2 påføringer/dag) målt ved plasmakonsentrasjon etter topikal administrering på ca. 400 cm² hud var tilsvarende som for diklofenak 1,16 % gel (4 påføringer/dag). Relativ biotilgjengelighet av diklofenak (AUC ratio) for Diklofenakdietylamin Norfri 2,32 % vs. tabletter på dag 7 var 4,5 % (for en ekvivalent dose diklofenaknatrium). Absorpsjonen ble ikke påvirket av en fukt- og damppermeabel bandasje.

Distribusjon

Konsentrasjoner av diklofenak etter topikal administrering av diklofenak på hånd- og kneledd har blitt målt i plasma, synovialvev og synovialvæske. Maksimal plasmakonsentrasjon var omtrent 100 ganger lavere enn ved peroral administrering av samme mengde diklofenak. 99,7 % av diklofenak er bundet til serumproteiner, hovedsakelig albumin (99,4 %).

Diklofenak akkumuleres i huden som fungerer som et reservoar, fra hvor det er en vedvarende frigjøring av stoffet til underliggende vev. Derfra distribueres diklofenak fortrinnsvis til og vedvarer i i dype betente vev, for eksempel ledd, hvor det er funnet i konsentrasjoner opp til 20 ganger høyere enn i plasma.

Metabolisme

Biotransformasjon av diklofenak skjer til dels ved glukoronidering av det intakte molekylet, men i hovedsak ved enkelt- og multipel hydroksyleringer til fenoliske metabolitter, hvorav de fleste omdannes til glukoronidkonjugater. To av de fenoliske metabolittene er biologisk aktive, men i langt mindre grad enn diklofenak.

Eliminasjon

Total systemisk clearance av diklofenak fra plasma er 263 ± 56 ml/min. Halveringstiden i plasma er 1-2 timer. Fire av metabolittene, deriblant de to aktive, har også korte halveringstider i plasma på 1-3 timer. Én metabolitt, 3'-hydroksy-4'-metoksy diklofenak, har lengre halveringstid, men er nærmest inaktiv. Diklofenak og dets metabolitter utskilles hovedsakelig i urin.

Pasientkarakteristika

Diklofenak og dets metabolitter antas ikke å akkumuleres i pasienter som lider av nyresvikt. Kinetikken og metabolismen av diklofenak er uendret hos pasienter med kronisk hepatitt eller ikke-kompensert levercirrhose sammenlignet med pasienter uten leversykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra studier av diklofenak på toksisitet ved akutt og gjentatt dosering, gentoksitet, mutagenitet og karsinogenitet indikerte ingen spesiell fare for mennesker ved terapeutiske doser. Det var ingen tegn på at diklofenak har et teratogent potensial hos mus, rotte eller kanin. Diklofenak påvirket ikke fertiliteten til foreldregenerasjonen hos rotter. Prenatal, perinatal og postnatal utvikling av avkommet ble ikke påvirket.

Diklofenakdietylamin Norfri 2,32 % er godt tolerert i flere studier. Det ble ikke påvist fototoksitet og diklofenak gel forårsaket ikke sensitivisering eller irritasjon av hud.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Butylhydroksytoluen
Karbomerer
Kokoylkaprylkaprat

Dietylamin
Isopropylalkohol
Flytende parafin
Makrogolcetostearyleter
Oleylalkohol
Propylenglykol
Parfyme
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumstube med forsegling og PE skrukork.

Pakninger: Tube à 50, 100 eller 150 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 33 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11512

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.03.2018/20.02.2023

10. OPPDATERINGSDATO

12.10.2023