

 15. november 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Voltaren Forte, gel (Epione)**

**0. D.SP.NR.**

 03588

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Voltaren Forte

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Ét gram Voltaren Forte indeholder 23,2 mg diclofenacdiethylamin (2,32 %) svarende til 20 mg diclofenacnatrium.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

50 mg propylenglycol (E1520) per gram gel.

0,2 mg butylhydroxytoluen (E321) per gram gel

1 mg duftstoffer (benzylalkohol, citronellol, coumarin, d-limonen, eugenol, geraniol, linalool ) per gram gel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Gel (Epione).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne og børn på 14 år og derover:

 Lokale inflammatoriske lidelser.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

**Voksne og børn på 14 år og derover:**

Voltaren Forte appliceres på huden på det berørte område 2 gange dagligt (helst morgen og aften) og gnides forsigtigt ind i huden.

2-4 g gel (en mængde der varierer i størrelse svarende til et kirsebær til en valnød) er tilstrækkelig til at behandle et område på cirka 400-800 cm2.

Efter applicering skal hænderne tørres med absorberende papir (fx køkkenrulle) og derefter vaskes, med mindre det er hænderne, der behandles.

Patienten skal vente med at bade indtil Voltaren Forte er tørret ind.

Behandlingsvarigheden afhænger af indikationen og det kliniske respons. Gelen bør ikke anvendes i mere end 14 dage ved læsioner eller reumatiske tilstande i bløddelene medmindre det er anbefalet af en læge.

Hvis tilstanden ikke bedres inden for 7 dage eller forværres, bør patienterne konsultere lægen.

*Ældre patienter (over 65 år)*

Den normale voksendosis kan anvendes.

*Pædiatrisk population*

**Børn og unge under 14 år:**

Voltaren Forte frarådes til børn under 14 år.

Administration

Kun til kutan anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for acetylsalicylsyre og andre non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID).
* Hos patienter hvor acetylsalicylsyre eller andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) fremprovokerer astmaanfald, urticaria eller akut rinitis.
* I graviditetens sidste trimester (se pkt. 4.6)
* Må ikke anvendes til børn og unge under 14 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risikoen for systemiske bivirkninger efter applikation af Voltaren Forte kan ikke udelukkes, hvis lægemidlet anvendes på store hudområder og over en længere periode (se produktresuméet for systemiske former for Voltaren).

Voltaren Forte må kun anvendes på intakt og sund hud, og ikke i åbne sår eller beskadigede hudområder. Må ikke komme i kontakt med øjne eller slimhinder og må ikke indtages.

Behandlingen skal afbrydes, hvis der udvikles hududslæt efter påføring af Voltaren Forte.

Voltaren Forte kan anvendes sammen med en ikke-tætsluttende bandage, men er ikke beregnet til anvendelse sammen med lufttætte okklusivforbindinger.

Samtidig anvendelse af Voltaren Forte og orale NSAID bør ske med forsigtighed, da forekomsten af systemiske bivirkninger kan øges (se pkt. 4.5).

Isolerede tilfælde af systemiske bivirkninger i form af nyrepåvirkninger er rapporteret i forbindelse med topikalt administrerede antiflogistika.

Der kan udløses bronkospasme hos patienter, der lider af eller tidligere har lidt af astma bronchiale eller allergisk sygdom.

***Information om hjælpestoffer***

Voltaren Forte indeholder propylenglycol (E1520), som kan give irritation af huden. Det indeholder også butylhydroxytoluen (E321), som kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontakteksem) og irritation af øjne og slimhinder. Voltaren Forte indeholder duftstoffer med benzylalkohol, citronellol, coumarin, d-limonen, eugenol, geraniol, linalool, som kan medføre allergiske reaktioner.

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

Da den systemiske absorption af diclofenac er meget lav ved topikal applikation, er risikoen for interaktioner meget usandsynlig.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Den systemiske koncentration af diclofenac er lavere efter topikal applikation, sammenlignet med orale formuleringer. På baggrund af erfaring med behandling med systemiske NSAID produkter er følgende anbefalet:

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 graviditetens første og andet trimester bør diclofenac ikke gives, medmindre det er tvingende nødvendigt. Hvis diclofenac tages af en kvinde, der ønsker at blive gravid, eller i første og andet trimester af kvindens graviditet, skal dosis holdes på et absolut minimum og behandlingens varighed være så kort som muligt.

Under tredje trimester af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere 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.

Som følge heraf er diclofenac kontraindikeret under tredje trimester af graviditeten.

Amning

Som for andre NSAIDs udskilles diclofenac i små mængder i modermælk. Dog forventes der ingen påvirkning på det ammende barn, når Voltaren Forte gel anvendes i terapeutiske doser.

Pga. manglende kontrollerede undersøgelser i ammende kvinder, skal produktet kun anvendes under amning efter anbefaling fra lægen. Voltaren Forte gel bør i så fald ikke appliceres på bryster eller større flader og brugen bør indskrænkes til kort tid (se pkt. 4.4).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Kutan anvendelse af Voltaren Forte påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger omfatter milde og forbigående hudreaktioner på applikationsstedet.

Op til 10 % kan opleve udslæt, eksem, erytem, dermatit (inklusive kontaktdermatit) og pruritus. I meget sjældne tilfælde kan allergiske reaktioner forekomme.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: *meget almindelig* (>1/10), *almindelig* (≥1/100 til <1/10), *ikke almindelig* (≥1/1.000 til <1/100), *sjælden* (≥1/10.000 til <1/1.000), *meget sjælden* (<1/10.000).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger**  |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget sjælden  | Pustuløst udslæt |
| Immunsystemet | Meget sjælden | Overfølsomhed (inklusive urticaria), angioødem. |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden  | Astma |
| Hud og subkutant væv  | Almindelig | Udslæt, eksem, erytem, dermatit (inklusive kontaktdermatit), pruritus. |
| Sjælden | Bulløs dermatit. |
| Meget sjælden  | Lysoverfølsomhedsreaktioner. |

Ved lang tids anvendelse (>3 uger) og/eller når store hudområder behandles (f.eks. mere end 600 cm2 legemsoverflade) er der imidlertid mulighed for systemiske bivirkninger. Reaktioner som mavesmerter, dyspepsi, gastriske eller renale forstyrrelser kan forekomme.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Den lave systemiske absorption af topikal diclofenac gør overdosering meget usandsynlig.

Der kan dog forventes bivirkninger, der svarer til de, der er observeret efter en overdosis af Voltaren tabletter, hvis Voltaren Forte indtages utilsigtet (f.eks. svarer indholdet af 1 tube à 50 g til 1 g diclofenacnatrium).

Ved utilsigtet indtagelse, der medfører signifikante systemiske bivirkninger, bør der anvendes generelle behandlingsmæssige tiltag, der normalt anvendes til behandling af forgiftning med NSAIDs. Ventrikelskylning og anvendelse af aktivt kul bør overvejes, især inden for kort tid efter indtagelsen.

**4.10 Udlevering**

 HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC: M 02 AA 15. Antiinflammatoriske midler, non-steroide, til udvortes brug.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

 Diclofenac er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) med udtalte analgetiske, anti-inflammatoriske og antipyretiske egenskaber. Diclofenacs primære virkningsmekanisme er hæmning af prostaglandinsyntesen.

 Voltaren Forte er en antiinflammatorisk og analgetisk formulering, der er beregnet til topikal applikation. Voltaren Forte lindrer smerte, reducerer hævelse og afkorter tiden til tilbagevenden til normalfunktion ved inflammation og smerte af traumatisk eller reumatisk oprindelse.

I en undersøgelse af forstuvede fodled (VOPO-P-307) viste det sig at Voltaren Forte lindrede smerter, reducerede hævelse og forbedrede funktionen af fodled. Deltagelseskriteriet for at medvirke i dette studie inkluderede et forbud mod skade indenfor 12 timer og RICE principper i løbet af studiet. Det primære endepunkt Pain On Movement (POM) fire dage efter påbegyndelse af behandlingen, faldt med næsten 50 mm på en 100 mm Visuel Analog Skala (VAS) hos patienter, som brugte Voltaren Forte, hvorimod et fald på 25,4 mm var observeret i placebo gruppen. Voltaren Forte viste signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo (p <0,0001). To dage efter behandlingsstart oplevede patienter behandlet med Voltaren Forte et 32 mm fald i POM, mens POM i placebogruppen kun var faldet med 18 mm (p <0,0001).

Yderligere bevis på effekten af Voltaren Forte er demonstreret ved mediantid til en 50 % reduktion i POM, som var 4 dage i Voltaren Forte-gruppen mod 8 dage i placebogruppen (p <0,0001).

Studiet vurderede også patienttilfredshed med behandling for smerte ved ankelforstuvning. På dag 5 vurderede 84 % af patienterne, der anvendte Voltaren Forte, deres behandlings­tilfredshed som god, meget god eller fremragende sammenlignet med kun 23 % af patienterne i placebogruppen (p <0,0001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Mængden af absorberet diclofenac gennem huden er proportional med størrelsen af det behandlede areal og afhænger både af den totale applicerede dosis og af hudens fugtighedsgrad. Efter topikal applikation på cirka 400 cm2 hud var omfanget af den systemiske eksponering af Voltaren Forte 2,32 % gel, bestemt ved måling af plasmakoncentration (2 daglige applikationer), svarende til diclofenac gel 1,16 % (4 daglige applikationer). For Voltaren Forte versus tabletter var den relative biotilgængelighed (AUC ratio) af diclofenac 4,5 % på dag 7 (for tilsvarende diclofenacnatriumdosis). Absorptionen ændredes ikke ved anvendelse af en bandage, der var permeabel for fugt og damp.

Fordeling

Diclofenackoncentrationer er målt i plasma, synovialvæv og synovialvæske efter topikal applikation af diclofenac på håndled og knæled. Maksimale plasmakoncentrationer var ca. 100 gange lavere end efter oral administration af tilsvarende mængde diclofenac. 99,7 % af diclofenac bindes til plasmaprotein, overvejende albumin (99,4 %).

Diclofenac akkumuleres i huden, der fungerer som reservoir, hvorfra der er en vedvarende frigivelse af lægemiddel til underliggende væv. Diclofenac fordeles fortrinsvis derfra til og forbliver i dybt betændte væv, som f.eks. led, hvor den findes i koncentrationer op til 20 gange højere end i plasma.

Biotransformation

Diclofenacs metabolisering omfatter delvist glukuronidering af det oprindelige molekyle, men overvejende enkel og multipel hydroxylering, der resulterer i adskillige phenolmetabolitter, hvoraf de fleste omdannes til glukoronidkonjugater. To af disse phenolmetabolitter er biologisk aktive, dog i meget mindre grad end diclofenac.

Elimination

Den totale systemiske udskillelse af diclofenac fra plasma er 263 + 56 ml/min. Terminal plasma-halveringstid er 1-2 timer. Fire af metabolitterne inklusive de to aktive har ligeledes korte halveringstider på 1-3 timer. Én metabolit, 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac, har en længere halveringstid, men er nærmest inaktiv. Diclofenac og dets metabolitter udskilles hovedsageligt via urinen.

Karakteristika hos patienter

Der forventes ingen akkumulering af diclofenac eller dets metabolitter hos patienter, der lider af nedsat nyrefunktion. Diclofenacs kinetik og metabolisme er den samme hos patienter med hepatitis og ikke-kompenseret cirrose som hos patienter uden leversygdom.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 I prækliniske data fra toksicitetsundersøgelser med akut og gentagen dosering samt fra genotoksiske, mutagene og carcinogene studier med diclofenac sås ingen specifik fare for mennesker ved de påtænkte terapeutiske doser.

 Der var ingen tegn på, at diclofenac udviser teratogent potentiale hos mus, rotter eller kaniner. Diclofenac påvirkede ikke fertiliteten hos forældredyrene hos rotter. Den præ-, peri og postnatale udvikling af afkommet blev ikke påvirket.

 Voltaren Forte var veltålt i en række undersøgelser. Der var ingen risiko for fototoksicitet og diclofenacholdig gel medførte ingen hudsensibilisering eller irritation.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Butylhydroxytoluen (E321)

Carbomer

Cocoylcaprylocaprat

Diethylamin

Isopropylalkohol

Paraffinolie

Macrogolcetostearylether

Oleylalkohol

Propylenglycol (E1520)

Eukalyptusolie (benzylalkohol, citronellol, coumarin, d-limonen, eugenol, geraniol, linalool)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Tube.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Det absorberende papir skal smides i skraldespanden efter brug.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Epione Medicine ApS

Kanalholmen 14L

2650 Hvidovre

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 66345

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. november 2021