

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de kenmerken van het product

1. Naam van het geneesmiddel

Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten
Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten, bevat per tablet 25 mg diclofenacnatrium
Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten, bevat per tablet 50 mg diclofenacnatrium

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Diclofenac Na CF 25 mg en Diclofenac Na CF 50 mg zijn geneesmiddelen in de vorm van maagsapresistente tabletten

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: chronisch polyarthritis, juveniele chronisch polyarthritis, artrosen met inbegrip van spondylartrosen.

Periarthritis humeroscapularis.

Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling, tengevolge van tandheelkundige of orthopedische chirurgie.

Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe.

Met koorts gepaard gaande ziekten, speciaal voor kortstondig gebruik als adjuvans bij de chemotherapie bij infectieziekten.

Diclofenac tabletten kunnen ook bij een acute jichtaanval worden toegepast als voortzetting van de therapie met intramusculair toegediend diclofenac.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

De dagdosis wordt meestal over 2 à 3 porties verdeeld.

Ter vermijding van nachtelijke pijn en ochtendstijfheid kan een gecombineerde behandeling plaatsvinden met Diclofenac Na CF tabletten overdag en een Diclofenac Na zetpil, die voor het slapengaan wordt toegediend (tot een maximum van samen 150 mg).

Men moet de tabletten met vloeistof zonder ze te kauwen heel doorslikken, bij voorkeur voor de maaltijd.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Diclofenac tabletten van 50 mg zijn niet geschikt voor toepassing bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Reumatoïde arthritis

De aanvangsdosis voor volwassenen bedraagt in de regel 150 mg per dag, de onderhoudsdosis 75 - 100 mg per dag.

Voor de behandeling van juveniele reumatoïde arthritis wordt een dosering van 1½ - 3 mg per kg lichaamsgewicht per dag - verdeeld over 2 à 3 porties - aanbevolen.

Gezien de sterkte is Diclofenac Na CF 50 mg slechts toepasbaar bij kinderen ouder dan 12 jaar.

Osteoartrose

Afhankelijk van de ernst van de pijn bedraagt de aanvangsdosis 100 - 150 mg per dag; de onderhoudsdosis is meestal 75 - 100 mg per dag.

Periarthritis humeroscapularis

Afhankelijk van de ernst van de pijn bedraagt de aanvangsdosis meestal 150 mg per dag.

Daarna vermindert men de dosis op geleide van de klachten.

Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling

De aanvangsdosis bedraagt als regel 150 mg per dag, eventueel als i.m. injectie.

Daarna vermindert men de dosis op geleide van de klachten.

Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe

Bij primaire dysmenorroe dient de dosis individueel te worden vastgesteld. Deze varieert in het algemeen van 50 tot 150 mg per dag.

De aanvangsdosis bedraagt 50 - 100 mg.

De dosis kan bij latere menstruele cycli zo nodig verhoogd worden tot maximaal 200 mg per dag.

De behandeling moet worden begonnen zodra zich de eerste symptomen voordoen en moet afhankelijk van de intensiteit van de symptomen, enige dagen worden voortgezet.

Met koorts gepaard gaande ziekten, speciaal voor kortstondig gebruik als adjuvans bij de chemotherapie bij infectieziekten

Er wordt een lage dosis aanbevolen, namelijk 0,5 - 1 mg per kg lichaamsgewicht per dag voor volwassenen - verdeeld over 2 à 3 porties. Diclofenac tabletten zijn niet geschikt voor toepassing bij koorts bij kinderen.

Diclofenac tabletten zijn niet geschikt als initiële behandeling bij een acute jichtaanval. Zij kunnen echter wel worden toegepast bij voortzetting van een initieel aangevangen therapie met intramusculaire injectie met diclofenac.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAID-behandeling.
- Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of –bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”).

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

- Ernstig lever-, nier- of hartfalen (zie rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID’s is diclofenac gecontraïndiceerd bij patiënten bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID’s een astma-aanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden is.
- Patiënten met een cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- Patiënten met bloeddyscrasieën.
- Patiënten met beenmergdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties die fataal kunnen zijn, zijn gemeld voor alle NSAID’s en kunnen optreden op ieder moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. Over het algemeen zijn bij oudere patiënten de gevolgen ernstiger. Indien bij de behandeling met diclofenac gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden, moet de medicatie gestaakt worden.

Ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn zeer zelden gemeld in relatie tot het gebruik van NSAID’s (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste gevallen op tijdens de eerste maand van de behandeling. De behandeling met diclofenac dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalesies of bij enig ander teken van overgevoeligheid.

Zoals ook geldt voor andere NSAID’s kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties optreden, met inbegrip van anafylactische/anafylactoïde reacties, ook zonder dat de patiënt vroeger met het geneesmiddel in contact is geweest.

Zoals ook geldt voor andere NSAID’s kan diclofenac op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen van symptomen van een infectie maskeren.

Kinderen

Diclofenac Na CF 50 mg is niet geschikt voor kinderen vanwege de doseringssterkte.

Voorzorgen

Algemeen

Het gelijktijdig gebruik van diclofenac met systemische NSAID’s, waaronder selectieve cyclooxygenase-2 (COX-2)-remmers, dient te worden vermeden vanwege het gebrek aan bewijs voor een synergistisch voordeel en de mogelijkheid van het optreden van additieve bijwerkingen.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico’s hieronder).

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen. Het wordt vooral aanbevolen om bij jongere oudere patiënten of ouderen met een laag lichaamsgewicht de laagste dosis toe te passen die nog werkzaam is.

Bij oudere patiënten is het waarschijnlijker dat ze een verminderde nier-, cardiovasculaire of leverfunctie hebben. Daarom is nauwgezette controle vereist.

Diclofenacnatrium dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met systemische lupus erythematoses en MCTD (mixed connective tissue disease).

Het gebruik van Diclofenac Na CF kan, net als ieder ander geneesmiddel waarvan bekend is dat het de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remt, de fertiliteit verminderen en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen in verwachting te raken. Bij vrouwen die problemen hebben met het in verwachting raken of die onderzocht worden vanwege infertiliteit, dient beëindiging van de behandeling met Diclofenac Na CF overwogen te worden.

Preëxistent astma

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusmucosa (bijvoorbeeld neuspoliepen), chronisch obstructieve longaandoeningen of een chronische infectie van de luchtwegen (in het bijzonder wanneer gerelateerd aan allergische rhinitis-achtige symptomen) komen reacties op NSAID's, zoals astma-exacerbaties (zogenaamde intolerantie voor analgetica/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Daarom worden speciale voorzorgen geadviseerd bij deze patiënten (gereedheid bij noodgeval). Dit is ook van toepassing op patiënten die allergisch zijn voor andere middelen, bijvoorbeeld met huidreacties, pruritus of urticaria.

Gastro-intestinale effecten

Zoals bij alle NSAID's is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van diclofenac aan patiënten met symptomen die duiden op gastro-intestinale aandoeningen, zweren of perforaties of met een voorgeschiedenis die duidt op een maag- of darmzweer, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen"). Het risico op een gastro-intestinale bloeding is groter naarmate de dosering van het NSAID hoger is en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, met name als er complicaties als bloedingen of perforaties zijn opgetreden en bij ouderen.

Om het risico op gastro-intestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder wanneer er complicaties als bloedingen of perforaties zijn opgetreden en bij ouderen, dient de behandeling te worden gestart en gecontinueerd met de laagste effectieve dosis.

Combinatietherapie met beschermende middelen (zoals protonpompremmers of misoprostol) dient in overweging te worden genomen voor deze patiënten en ook voor patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen moeten gebruiken die een lage dosis acetylsalicylzuur bevatten of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico waarschijnlijk vergroten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, dienen ieder ongewoon abdominaal symptoom te melden (in het bijzonder gastro-intestinale bloedingen). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het risico op een ulceratie of bloeding kunnen vergroten, zoals systemische corticosteroiden, anticoagulantia, anti-

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

trombotica of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

NSAID's moeten voorzichtig worden gegeven aan patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen").

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of een lichte of gematigde vorm van congestief hartfalen moeten nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van diclofenac, in het bijzonder bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij een langdurige behandeling, geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte).

Patiënten met hypertensie die niet onder controle is, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met diclofenac na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden vóór een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Hepatische effecten

Nauwlettende medische controle is vereist wanneer diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien hun toestand kan verergeren.

Zoals bij andere NSAID's kan de waarde van één of meer leverenzymen toenemen. Bij langere behandeling met diclofenac is regelmatige controle van de leverfunctie als voorzorgsmaatregel aan te bevelen. Indien er abnormale uitkomsten van de leverfunctietesten blijven bestaan of als de resultaten slechter worden, als zich klinische tekenen of symptomen ontwikkelen die wijzen op een leverziekte of als er andere verschijnselen optreden (bijvoorbeeld eosinofilie, uitslag, enz.) dient de behandeling met diclofenac te worden gestaakt. Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden.

Bij patiënten met hepatische porfyrie mag diclofenac slechts met voorzichtigheid worden toegepast, omdat het een aanval van acute porfyrie kan uitlokken.

Renale effecten

Aangezien vochtretentie en oedeem gemeld zijn in relatie tot NSAID-gebruik, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde hart-of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bij ouderen en bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met diuretica of geneesmiddelen die een significante invloed hebben op de nierfunctie. Dit geldt ook voor patiënten met substantieel extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijvoorbeeld in de peri- of postoperatieve fase van grote chirurgische ingrepen (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties"). In zulke gevallen moet de nierfunctie van de met diclofenac behandelde patiënten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd. Na staking van de therapie treedt meestal herstel op van de toestand vóór de behandeling.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Als NSAID's, waaronder diclofenac, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Hematologische effecten

Zoals ook bij andere NSAID's wordt bij langdurige behandeling met diclofenac controle van het bloedbeeld aanbevolen.

Evenals andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac tijdelijk de trombocytenuitstrooming remmen en de bloedingstijd verlengen. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium

Bij gelijktijdig gebruik kan diclofenac de plasmaspiegel van lithium verhogen. Controle van de lithiumserumconcentratie wordt aanbevolen.

Digoxine

Bij gelijktijdig gebruik kan diclofenac de plasmaspiegel van digoxine verhogen. Controle van de digoxineserumconcentratie wordt aanbevolen.

Diuretica en antihypertensiva

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen de werking van diuretica en antihypertensiva verminderen. Daarom dient deze combinatie met voorzichtigheid te worden toegepast en dient de bloeddruk van patiënten en in het bijzonder ouderen periodiek te worden gecontroleerd. Als NSAID's, waaronder diclofenac, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen (dat gewoonlijk reversibel is), bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (bijv. ouderen of gedehydrateerde patiënten). Daarom dient deze combinatie met voorzorg te worden gegeven, vooral aan ouderen. Patiënten dienen voldoende te worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie dient in overweging te worden genomen na het starten van gelijktijdige behandeling en geregeld daarna. Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen kan tot verhoogde kaliumconcentraties in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt die gehalten regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik").

Andere NSAID's en corticosteroiden

Gelijktijdige toediening van diclofenac met andere systemische NSAID's of corticosteroiden kan de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik"). Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur verlaagt de plasmaconcentratie van diclofenac, zonder van invloed te zijn op het klinisch effect.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Anticoagulantia en antitrombotica

Voorzichtigheid is geboden, aangezien gelijktijdige behandeling het risico op een bloeding kan vergroten (zie rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik”). Hoewel klinische onderzoeken niet aantonen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er op zichzelf staande meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdige diclofenac en anticoagulantie kregen. Nauwgezette controle van zulke patiënten wordt daarom aanbevolen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's en SSRI's kan het risico op gastro-intestinale bloedingen vergroten (zie rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik”).

Antidiabetica

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat diclofenac samen met orale antidiabetica kan worden toegepast zonder hun klinisch effect te beïnvloeden. Er zijn echter incidentele meldingen dat bij gelijktijdige behandeling met diclofenac hyper- of hypoglykemische effecten optraden die een wijziging van de dosis van antidiabetica nodig maakten.

Daarom wordt controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij gelijktijdige behandeling.

Methotrexaat

Diclofenac kan de tubulaire renale klaring van methotrexaat remmen met het risico op verhoogde methotrexaatblootstelling. Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac minder dan 24 vóór of ná een behandeling met methotrexaat wordt toegediend, omdat de bloedspiegel van methotrexaat kan stijgen en de toxiciteit van deze stof daardoor kan toenemen.

Ciclosporine

Evenals andere NSAID's kan diclofenac door zijn effect op renale prostaglandines een verhoogde nefrotoxiciteit van ciclosporine veroorzaken. Bovendien is gemeld dat ciclosporine de plasmaconcentraties van diclofenac met 100% kan verhogen. Daarom dient diclofenac in een lagere dosering te worden gegeven dan die gebruikt zou worden bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken.

Chinolonen

Er zijn geïsoleerde meldingen van convulsies welke kunnen zijn veroorzaakt door het gelijktijdig gebruik van chinolonen en NSAID's.

Colestipol en colestyramine

Colestipol/colestyramine kan de absorptie van diclofenac vertragen of verminderen. Daarom wordt aanbevolen diclofenac ten minste 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na toediening van colestipol/colestyramine in te nemen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire mal-

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

formatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre-en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet diclofenac niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als diclofenac wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandine synthese remmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose:

de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap aan:

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling

Tengevolge hiervan is diclofenac gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Bij lactatie dient het gebruik van diclofenac te worden afgeraden.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van diclofenac kan de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben bij het zwanger worden of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet onthouding van diclofenac overwogen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het optreden van duizeligheid of ander stoornissen van het centrale zenuwstelsel moet de patiënt er van afzien, een voertuig te besturen, of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, conform de volgende overeenkomst:

- zeer vaak ($\geq 1/10$);
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij diclofenac maagsapresistente tabletten en/of andere farmaceutische toedieningsvormen van diclofenac bij kort of langdurig gebruik.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie, leukopenie, anemie (waaronder hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (waaronder hypotensie en shock), angioneurotisch oedeem (waaronder gezichtsoedeem).

Psychische stoornissen

Zelden: desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen, angst.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: slaperigheid, paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremoren, aseptische meningitis, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident.

Oogaandoeningen

Zelden: visusstoornissen, wazig zien, diplopie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo

Zelden: tinnitus, beschadigd gehoor

Hartaandoeningen

Zelden: palpitatie, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.

Bloedvataandoeningen

Zelden: hypertensie, vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: astma (waaronder dyspneu), pneumonitis

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, anorexia

Zelden: gastritis, gastro-intestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastro-intestinale ulcera (met of zonder bloeding of perforatie), colitis (waaronder hemorragische colitis en excacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis, glossitis, oesofageale afwijking, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhoging van transaminases

Zelden: hepatitis, geelzucht, leverafwijking, fulminante hepatitis.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: uitslag

Zelden: urticaria, vorming van blaasjes, eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell'syndroom), exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura (waaronder allergische purpura), pruritus.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen

Zelden: oedeem

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van diclofenac, vooral bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik, geassocieerd kan worden met een toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De behandeling van acute vergiftigingen met prostaglandinesynthetaseremmende antiflogistica is ondersteunend en symptomatisch.

Er is geen typisch symptomenbeeld na overdosering van diclofenac.

Zo spoedig mogelijk na het innemen van orale vormen van diclofenacnatrium moet getracht worden, de resorptie door middel van maagspoeling en behandeling met geactiveerde kool te verhinderen.

Na het maagspoelen moet naast geactiveerde kool ook een laxans, bij voorkeur natriumsulfaat, worden toegediend.

De behandeling van complicaties zoals hypotensie, nierinsufficiëntie, convulsies, gastro-intestinale irritaties en ademdepressie is ondersteunend en symptomatisch.

Specifieke therapieën, zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie zijn vermoedelijk van geen nut voor eliminatie van prostaglandinesynthetaseremmende antiflogistica ten gevolge van de hoge proteïnebinding en de intensieve stofwisseling van die geneesmiddelen.

5. Farmacologische gegevens

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: M01AB05

Diclofenac is een fenylazijnzuurderivaat met antiflogistische, antipyretische en analgetische eigenschappen.

Een belangrijk deel van het werkingsmechanisme wordt toegeschreven aan de (experimenteel bewezen) remming van de biosynthese van prostaglandinen.

Prostaglandinen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van ontstekingen, pijn en koorts.

De ontstekingsremmende en pijnstillende eigenschappen van diclofenac komen bij reumatische ziekten klinisch tot uiting in een duidelijke verbetering van de functie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Bij pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling brengt diclofenac een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van ontsteking en zwelling.

Bovendien hebben klinische onderzoeken aangetoond, dat diclofenac intensiteit van bloeding en pijn bij primaire dysmenorroe vermindert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Diclofenac wordt uit de maagsapresistente tabletten na de passage goed geabsorbeerd.

Als de maagsapresistente tablet tijdens of na de maaltijd wordt ingenomen, vindt de passage door de maag langzamer plaats dan na innemen op de nuchtere maag; de hoeveelheid werkzame stof, die gesorbeerd wordt, verandert echter niet.

1 tot 4 uur na het innemen van een maagsapresistente tablet à 50 mg wordt een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 1½ microgram/ml (5 micromol/liter) bereikt.

De grootte van de plasmaconcentratie is recht evenredig aan de dosis.

0,5 - 2 uur na de toediening van een zetpil à 50 mg wordt een maximale plasmaconcentratie bereikt.

Omdat de werkzame stof tijdens de eerste leverpassage ("first-pass") ongeveer voor de helft gemetaboliseerd wordt, is de biologische beschikbaarheid ongeveer half zo groot als die naar parenterale toediening van een even grote dosis.

Bij kinderen boven 6 jaar worden met equivalente dosis (mg/kg lichaamsgewicht) plasmaconcentraties bereikt die vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen.

Bij jongere kinderen moet op hogere spiegels worden gerekend.

Diclofenac wordt voor 99,7% aan serumproteïnen gebonden.

De plasmaklaring van diclofenac is 263 ± 56 ml/min. (gemiddelde waarde + of - standaarddeviatie).

De terminale halfwaardetijd bedraagt 1 tot 2 uren.

Het farmacokinetische gedrag van diclofenac blijft ook bij herhaalde toedieningen onveranderd.

Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden.

Diclofenac gaat in de synoviale vloeistof over, waar 2 tot 4 uren nadat de hoogste plasmaconcentraties bereikt zijn, maximale waarden worden gemeten.

De schijnbare halfwaardetijd voor de eliminatie uit de synoviale vloeistof is 3 tot 6 uren.

Reeds 4 tot 6 uren na de toediening zijn de concentraties van de werkzame stof daardoor in de synoviale vloeistof hoger dan in het plasma en zij blijven hoger tot 12 uren na toediening.

De biotransformatie van diclofenac vindt ten dele plaats door binding van het intacte molecuul aan glucuronzuur, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering, gevolgd door binding aan glucuronzuur.

Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt in de urine in de vorm van zulke, uit de twee genoemde processen ontstane, metabolieten uitgescheiden: minder dan 1% wordt uitgescheiden als onveranderde werkzame stof.

De rest van de toegediende dosis wordt als metabolieten met de gal in de faeces uitgescheiden.

Invloed van ziekte en leeftijd op de farmacokinetiek

Onderzoeken met enkelvoudige intraveneuze doses van 50 mg ¹⁴C-diclofenac bij 4 patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie (creatinineklaring 3 tot 42 ml/min.) toonden aan, dat de aanvangswaarden van de radioactiviteit in het plasma van dezelfde orde van grootte waren als die van personen met een normale nierfunctie.

De biologische beschikbaarheid was alleen bij patiënten met een creatinineklaring van slechts 3 ml/min. duidelijk vergroot.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

De vertraging van de eliminatie trad hoofdzakelijk op bij de conjugaten van diclofenac en van zijn primaire metabolieten.

De plasmaconcentratie van alle metabolieten van diclofenac bij elkaar bleek in geval van nierinsufficiëntie toe te nemen, maar de eliminatie verschilde na de eerste 24 uur niet van die van patiënten met een normale nierfunctie.

Bij ernstige nierinsufficiëntie kunnen de steady state concentraties van alle metabolieten van diclofenac bij elkaar bij een dosering van tweemaal daags 50 mg viermaal zo hoog worden als bij personen met een normale nierfunctie.

Daar staat echter tegenover, dat die metabolieten voor een groot deel als farmacologisch weinig actieve conjugaten aanwezig zijn en dat de renale klaring gecompenseerd wordt door extra-klaring van moederstof en metabolieten via de gal.

Ook bij verminderde leverfunctie (chronisch hepatitis, levercirrose zonder portale decompensatie) kunnen de kinetiek en het metabolisme van diclofenac dezelfde zijn als die van patiënten met een gezonde lever.

Bij ernstige leverfunctiestoornissen is een nadelig effect op kinetiek en metabolisme echter niet uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Diclofenac Na CF 25 mg en Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten bevatten de volgende hulpstoffen:

Maïszetmeel, cellulose, lactose, polyvidone, magnesiumstearaat, polymethylmethacrylaat, O-acetyltriethylcitraat, hydroxypropylmethylcellulose, talk, titaniumdioxide (E 171), ijzeroxide rood en geel (E 172), polyethyleenglycol 400 en 6000, siliciumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheidsdatum is op de verpakking aangegeven met "Niet te gebruiken na" of "Exp.". De bewaartermijn voor de maagsapresistente tabletten is 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De tabletten dienen bewaard te worden op een droge plaats bij een temperatuur beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten: 30, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 500, 1000, 2000, 2500 of 5000 tabletten in PP-flacon met PE-deksel en 10 tabletten in PVC/PVDC-Al blister, verpakt in veelvouden van 10 tabletten.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF , e.c. tablets	17257/17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten: 30, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 500, 1000, 2000, 2500 of 5000 tabletten in PP-flacon met PE-deksel en 10 tabletten in PVC/PVDC-Al blister, verpakt in veelvouden van 10 tabletten.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzonderheden.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 17257, Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten
RVG 17258, Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

29 juli 1996

10. Datum van herziening van de samenvatting

Laatste volledige herziening: mei 1999
Gedeeltelijke herziening: 22 januari 2009 i.v.m. update rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8 en op-splitsing van de tekst voor tabletten en zepillen
Gedeeltelijke herziening: 1 juli 2009 betreft rubriek 6.5
Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: augustus 2010

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	-----------------	---------------------