SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Areston 12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg diclofenac kalium.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 70,5 mg lactosemonohydraat en 0,17 mg lecithine (beval sojaolie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet
Witte, capsulevormige biconvexe tabletten met afmetingen van 5x10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatische pijn, spierpijn, hoofdpijn, tandpijn, symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe, acute lage rugpijn, verkoudheid- en griepachtige symptomen, waaronder koortsverlichting, keelpijn en verkoudheid.

Dit product is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 14 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Indien gebruik wordt gemaakt van de laagst werkzame dosering gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Volwassenen en kinderen vanaf 14 jaar
De aanvangsdosis bedraagt twee tabletten. Vervolgens naar behoefte iedere 4 tot 6 uur één tablet. Maximaal 6 tabletten (75 mg) per 24 uur mogen worden ingenomen. Areston is bedoeld voor kortdurend gebruik, tot 5 dagen ter verlichting van pijn en 3 dagen ter verlichting van koorts.

Pediatrische patiënten
Het gebruik van Areston 12,5 mg filmomhulde tabletten door kinderen jonger dan 14 jaar wordt afgeraden.

Ouderen
Oudere patiënten moeten worden behandeld met de laagst mogelijke dosis die nog effectief is (zie rubriek 4.4)

Nierinsufficiëntie
Areston 12,5 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of nierfalen (zie rubriek 4.3).
Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie, daarom kan er geen specifieke doseringsaanpassing worden aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Areston 12,5 mg wordt toegediend aan patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie
Areston 12,5 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie of leverfalen (zie rubriek 4.3).
Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie, daarom kan er geen specifieke doseringsaanpassing worden aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Areston 12,5 mg wordt toegediend aan patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4.)

Wijze van toediening
Voor orale toediening.
De tabletten dienen in hun geheel met wat water ingenomen te worden, bij voorkeur voor de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Actieve maag- of darmzweren, gastro-intestinale bloeding of perforatie.
- 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).
- Ernstig lever- of nierfalen (zie rubriek 4.4).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's, is diclofenac ook gecontra-indiceerd 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

Algemeen
Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste werkzame dosering, gedurende de kortst 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).

Gelijktijdig gebruik van diclofenac met andere NSAID´s, waaronder selectieve cyclo-oxygenase- 2 (COX-2) remmers, moet worden vermeden, omdat er geen bewijs is van een synergetische voordelig effect en het risico op bijkomende bijwerkingen.

Vanuit een algemeen medisch oogpunt is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van ouderen. Het wordt vooral aanbevolen, om bij broze oudere patiënten of bij ouderen die een laag lichaamsgewicht hebben, de laagst mogelijke dosering toe te passen. Bij oudere patiënten is het

waarschijnlijker dat ze een verminderde nier-, cardiovasculaire- of leverfunctie hebben, daarom is nauwgezette controle vereist.

Zoals ook geldt voor andere NSAID's, kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties met inbegrip van anafylactische/anafylactoïde reacties optreden, ook zonder dat de patiënt eerder met het middel in contact is geweest. Overgevoeligheidsreacties kunnen ook leiden tot Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op diclofenac.

Zoals bij andere NSAID's, kan diclofenac door zijn farmacodynamische eigenschappen de signalen en symptomen van een infectie maskeren.

Hoofdpijn door overmatig geneesmiddelengebruik
Langdurig gebruik van ieder type pijnstiller tegen hoofdpijn, kan hoofdpijn erger maken en frequenter laten voorkomen (hoofdpijn als gevolg van excessief gebruik van pijnstillers). Wanneer deze situatie zich voordoet of vermoedelijk voordoet, dan moet er contact worden opgenomen met de arts met betrekking tot het stopzetten van de hoofdpijnbehandeling. De diagnose hoofdpijn door overmatig geneesmiddelengebruik zou moeten worden vermoed bij patiënten die frequent of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of vanwege) het regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Diclofenac dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met systemische lupus erythematodes en MCTD (mixed connective-tissue disease).

Vruchtbaarheid
Het gebruik van diclofenac kan de fertiliteit verminderen en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen in verwachting te raken. Bij vrouwen die problemen hebben met zwanger worden of die onderzocht worden vanwege infertiliteit, dient beëindiging van de behandeling met diclofenac overwogen te worden. (zie rubriek 4.6)

Gastro-intestinale effecten
Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties die fataal kunnen zijn, zijn gerapporteerd bij alle NSAID's en kunnen voorkomen op elk moment van de behandeling met of zonder prodromale verschijnselen of een geschiedenis van gastro-intestinale problemen. Zij hebben in het algemeen bij oudere patiënten ernstigere gevolgen dan bij jonge patiënten. Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die diclofenac krijgen, dient de behandeling gestopt te worden.

Zoals bij alle NSAID's, is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van diclofenac bij patiënten met symptomen, die duiden op gastro-intestinale aandoeningen of met een voorgeschiedenis, die duidt op een maag- of darmzweer, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8). Het risico op een gastro-intestinale bloeding is groter naarmate de dosering van het NSAID hoger is en, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een zweer, met name als er complicaties optraden als een bloeding of perforatie. Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Om het risico op gastro-intestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een zweer, in het bijzonder wanneer er complicaties optraden als een bloeding of een perforatie, en bij ouderen, dient de behandeling te worden gestart en gecontinueerd met de laagste effectieve dosering.

Combinatietherapie met beschermende middelen (bijvoorbeeld 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 bloeding). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten, die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken, welke het risico op een ulceratie of bloeding kunnen vergroten, zoals systemische corticosteroïden, anticoagulantia, antitrombotica of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (zie rubriek 4.5).

Nauwlettende medische controle en voorzichtigheid zijn ook geboden bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, aangezien hun aandoening kan verergeren (zie rubriek 4.8).

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomoselek. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn geboden bij gebruik van diclofenac na gastro-intestinale chirurgie.

Hepatische effecten
Nauwlettend medisch toezicht is vereist wanneer diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met een aantasting van de leverfunctie, daar hun toestand kan verergeren (in het bijzonder GI-bloedingen).

Zoals bij andere NSAID's kunnen de waarden van een of meer leverenzymen stijgen. Gedurende langetermijngebruik van diclofenac, dient regelmatig de leverfunctie uit voorzorg gecontroleerd te worden. Indien de resultaten van de testen abnormaal blijven of verslechteren, indien zich klinische aanwijzingen en symptomen overeenkomend met een leveraandoening ontwikkelen of indien andere tekenen zich voordoen (bijv. eosinofilie, huiduitslag) dient de behandeling met diclofenac gestaakt te worden. Hepatitis kan zonder prodromale symptomen voorkomen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van diclofenac aan patiënten met hepatische porfyrie, aangezien dit een aanval kan veroorzaken.

Renale effecten
Omdat vochtretentie en oedeem zijn gerapporteerd in verband met een NSAID-behandeling, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bij ouderen, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica of geneesmiddelen die de nierfunctie significant kunnen beïnvloeden en bij patiënten met substantieel extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijv. voor of na een ingrijpende operatie (zie rubriek 4.3). In dergelijke gevallen, bij gebruik van diclofenac, wordt aanbevolen de nierfunctie uit voorzorg te monitoren. Na staking van de behandeling treedt in de regel herstel op van de toestand van vóór de behandeling.

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).

Effecten op de huid
Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), en gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie zijn zeer zelden gerapporteerd in associatie met het gebruik van diclofenac, (zie rubriek 4.8). Het risico op deze reacties bij patiënten lijkt het grootst in het beginstadium van de therapie en de reacties treden meestal op binnen de eerste maand van de behandeling. Het gebruik van diclofenac dient gestopt te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosale laesies of andere tekenen van overgevoeligheid.
In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige infectieuze complicaties van de huid en weke delen veroorzaken. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van diclofenac te vermijden indien er sprake is van varicella.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) bij het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurige behandeling. Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac. Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosering en duur van blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosering toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische verlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek opnieuw geëvalueerd te worden.

Hematologische effecten
Evenals andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac tijdelijk de trombocytenaggregatie remmen. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Behandeling met diclofenac wordt slechts voor enkele dagen aanbevolen. Indien diclofenac daarentegen voor een langere periode wordt toegediend is het aanbevolen, zoals bij andere NSAID's, bloedonderzoek te laten doen.

Astma
Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusslijmvliezen (nasale poliepen), chronische obstructieve pulmonaire ziekten of chronische infecties van de luchtwegen (in het bijzonder in verband met allergische rhinitisachtige symptomen), komen reacties op NSAID´s, zoals verergering van astma (zogenaamde intolerantie voor analgetica/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Voorzichtigheid is daarom geboden bij zulke patiënten (wees voorbereid op de ontwikkeling van een kritieke situatie). Dit is eveneens van toepassing op patiënten die allergisch zijn voor andere stoffen, bijvoorbeeld met huidreacties, pruritus of urticaria.

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

Areston bevat lecithine
Gebruik dit geneesmiddel niet, indien een patiënt overgevoelig is voor pinda of soja.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties zijn waargenomen bij diclofenac maagsapresistente tabletten en/of bij andere farmaceutische vormen van diclofenac.

Lithium: Bij gelijktijdig gebruik, kan diclofenac de plasmaconcentraties van lithium verhogen. Controleren van de lithiumserumspiegel wordt aangeraden.

Digoxine: Bij gelijktijdig gebruik, kan diclofenac de plasmaconcentraties van digoxine verhogen. Controleren van de digoxineserumspiegel wordt aangeraden.

Diuretica en antihypertensiva: Net als andere NSAID's, kan gelijktijdig gebruik van diclofenac met diuretica en antihypertensiva de antihypertensieve werking 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 voorzichtigheid 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 periodiek daarna. Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen kan gepaard gaan met verhoogde kaliumconcentraties in het serum, wat het noodzakelijk maakt, die gehaltes regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4).

Andere NSAID´s en corticosteroïden: Gelijktijdige toediening van diclofenac met andere systemische NSAID´s of corticosteroïden kan de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur verlaagt de plasmaconcentratie van diclofenac, zonder van invloed te zijn op het klinische effect.

Anticoagulantia en trombocyetenaggregatieremmers: Voorzichtigheid is geboden aangezien gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Hoewel klinische onderzoeken er niet op lijken te wijzen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's en SSRI's kan het risico op maagdarmbloedingen vergroten (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica: Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac samen met orale antidiabetica kan worden toegepast zonder hun klinisch effect te beïnvloeden. Er zijn echter enige geïsoleerde meldingen van zowel hypo- als hyperglykemische effecten, die een aanpassing van de dosering van antidiabetica noodzakelijk maakten tijdens de gelijktijdige behandeling met diclofenac. Controleren van de bloedsuikerspiegel wordt daarom aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij gelijktijdige toediening.

Methotrexaat: Diclofenac kan de tubulaire renale klaring van methotrexaat remmen met het risico op verhoogde methotrexaatblootstelling. Voorzichtigheid is geboden wanneer NSAID's minder dan 24 uur 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.

Ciclosporines: 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 enkele geïsoleerde meldingen van convulsies als mogelijk gevolg van gelijktijdig gebruik van chinolonen en NSAID's.

Potente CYP2C9-inhibitoren: Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen wordt voorgeschreven met potente CYP2C9-inhibitoren (zoals sulfinpyrazon en voriconazol), wat kan resulteren in significante verhogingen van de piekplasmaconcentraties en blootstelling aan diclofenac door de inhibitie van het diclofenacmetabolisme.

Fenytoïne: wanneer fenytoïne gelijktijdig gebruikt wordt met diclofenac, dan is het aanbevolen de fenytoïne plasmaconcentraties te monitoren omwille van de verwachte verhoogde blootstelling aan fenytoïne.

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

Interactie met voedingsmiddelen

De snelheid van absorptie van diclofenac wordt verlaagd, wanneer de tabletten tijdens de maaltijden worden ingenomen. Het wordt daarom afgeraden de tabletten tijdens of direct na de maaltijden in te nemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Remming van de prostaglandinesynthese 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 prostaglandinesynthetaseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie 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 prostaglandinesynthetaseremmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, waaronder cardiovasculaire malformaties, gemeld in dieren die een prostaglandinesynthetaseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Uit standaard preklinische dierstudies is gebleken dat er geen bewijs is, dat diclofenac mogelijk teratogeen is in muizen, ratten of konijnen.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van diclofenac leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag diclofenac in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien diclofenac wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosering zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan diclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle, prostaglandinesynthetaseremmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven)

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Diclofenac is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding
Zoals bij andere NSAID´s wordt diclofenac in kleine hoeveelheden opgenomen in de moedermelk. Daarom dient diclofenac, om bijwerkingen voor de zuigeling te vermijden, niet te worden toegediend tijdens de periode van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Zoals bij andere NSAID´s kan het gebruik van diclofenac de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt het niet aangeraden bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die problemen hebben met zwanger worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet

overwogen worden te stoppen met diclofenac.

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

Patiënten die visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, slaperigheid of andere stoornissen in het centrale zenuwstelsel ervaren, wanneer ze diclofenac gebruiken, dienen af te zien van het rijden of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van volgende overeenkomst: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen omvatten ook deze die werden gerapporteerd met ofwel kortetermijn- of langetermijn gebruik van diclofenac.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer zelden: trombocytopenie, leukopenie, anemie (waaronder hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (waaronder hypotensie en shock).
Zeer zelden: angio-oedeem (waaronder gezichtsoedeem).

Psychische stoornissen
Zeer zelden: desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen, angst.

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.
Zelden: slaperigheid.
Zeer zelden: paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremor, aseptische meningitis, dysgeusie, cerebrovasculair accident.

Oogaandoeningen
Zeer zelden: visuele beperking, wazig zien, diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: vertigo.
Zeer zelden: tinnitus, beschadigd gehoor.

Hartaandoeningen
Zeer zelden: palpitaties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.
Niet bekend: Kounis-syndroom.

Bloedvataandoeningen
Zeer zelden: hypertensie, vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zelden: astma (waaronder dyspneu).
Zeer zelden: pneumonitis.

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust.

Zelden: gastritis, gastro-intestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastro-intestinale zweer (met of zonder bloeding of perforatie).
Zeer zelden: colitis (waaronder hemorragische colitis en exacerbatie van ulceratieve colitis van de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis (waaronder ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale laesies, intestinale vernauwingen, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhoging van transaminasen.
Zelden: hepatitis, geelzucht, leverafwijking.
Zeer zelden: fulminante hepatitis, levernecrose, leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: huiduitslag.
Zelden: urticaria.
Zeer zelden: bulleuze dermatitis, eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), exfoliatieve dermatitis, alopecia, fotosensitiviteit, purpura, (waaronder allergische purpura), pruritus.
Niet bekend: fixed-drugeruptie, gegeneraliseerde bulleuze fixed-druperuptie.

Nier- en urinewegaandoeningen
Zeer zelden: acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zelden: oedeem.

Gastro-intestinaal:
De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening van diclofenac. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Cardio-vasculair:
Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct en beroerte) bij het gebruik van diclofenac (zie rubriek 4.4). Het risico wordt verhoogd bij gebruik van een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Er is geen typisch klinisch beeld dat veroorzaakt wordt door een overdosering met diclofenac. Overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, gastro-intestinale hemorragie, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. Bij een significante vergiftiging zijn acuut nierfalen en leverschade mogelijk.

Behandeling
De behandeling van acute vergiftigingen met NSAID´s is ondersteunend en symptomatisch en dient te worden overwogen bij complicaties zoals hypotensie, nierfalen, convulsies, gastro-intestinale afwijkingen en ademhalingsdepressie.

Specifieke therapieën, zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie zijn vermoedelijk van geen nut voor de eliminatie van NSAID´s ten gevolge van de hoge proteïnebinding en het uitgebreide metabolisme.

Actieve kool kan worden overwogen na ingestie van een mogelijk toxische overdosis, en gastrische decontaminatie (bijv. braken, maagspoeling) na ingestie van een mogelijk levensbedreigende overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen, niet steroïdale, azijnzuurderivaten en verwante substanties, diclofenac, ATC-code: M01A B05.

Diclofenac kalium, is een niet-steroïdaal analgeticum met anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen.

Diclofenac is geschikt voor de behandeling van acute pijn. Het werkingsmechanisme wordt toegeschreven aan de remming van de biosynthese van prostaglandines. Prostaglandines spelen een grote rol bij het ontstaan van ontstekingen, pijn en koorts.

Het effect van diclofenac treedt snel op. Het is dus bijzonder geschikt voor de behandeling van acute pijn en verlaging van de koorts. Diclofenac heeft een analgetisch effect en verlicht de pijn.

In vitro wordt de synthese van proteoglycaan in het weefsel niet onderdrukt bij concentraties die in de mens bereikt worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Diclofenac wordt snel en volledig geabsorbeerd. De gemiddelde plasmaconcentratie (1,9 micrmol/l) wordt binnen ongeveer 35 minuten (mediaan T_{max}) na inname van twee tabletten van 12,5 mg bereikt. De geabsorbeerde hoeveelheid is rechtevenredig aan de dosis. Ongeveer de helft van de hoeveelheid diclofenac wordt gedurende de eerste passage door de lever gemetaboliseerd (first-pass effect). De biologische beschikbaarheid is na een orale dosis ongeveer half zo groot als na parenterale toediening van dezelfde dosis. De farmacokinetische eigenschappen veranderen niet na herhaalde toediening. Accumulatie treedt niet op, mits het aanbevolen doseringsbereik wordt gehandhaafd.

Distributie
Diclofenac wordt voor 99,7% aan serumproteïnen gebonden, hoofdzakelijk aan albumine (99,4%). Het schijnbare distributievolume bedraagt 0,12 - 0,17 L/kg. Diclofenac wordt teruggevonden in het synoviale vocht, waar de piekconcentraties 2-4 uur na het bereiken van de piekplasmaconcentraties worden gemeten. De halfwaardetijd in synoviaal vocht bedraagt 3-6 uur.
Twee uur na het bereiken van de piekplasmaconcentraties, zijn de concentraties van de werkzame stof in het synoviale vocht al hoger dan in het plasma en blijven hoger tot 12 uur.

Biotransformatie
Het metabolisme van diclofenac vindt gedeeltelijk plaats door omzetting van het intacte molecuul in een glucuronide, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering en methoxylatie, resulterend in diverse fenolmetabolieten, waarvan de meeste tot glucuronideverbindingen worden omgezet. Twee van deze metabolieten zijn biologisch actief, maar in veel mindere mate dan diclofenac.

Eliminatie
De totale systemische klaring van diclofenac uit het plasma bedraagt 263 ± 56 ml/min. De terminale halfwaardetijd in plasma is 1 tot 2 uur. Vier van de metabolieten, waaronder de twee actieve, hebben

ook een korte plasmahalfwaardetijd van 1-3 uur. Een vijfde metaboliet, 3-hydrody-4-methoxy-diclofenac, heeft een veel langere halfwaardetijd in plasma. Deze metaboliet is praktisch inactief. Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt via de urine uitgescheiden als glucuronideconjugaat van het intacte molecuul en als metabolieten, waarvan de meeste eveneens zijn omgezet in glucuronideconjugaten. Minder dan 1% wordt onveranderd uitgescheiden. De rest van de dosis wordt als metabolieten via de gal in de feces uitgescheiden.

Speciale populatie
Er zijn geen leeftijdsafhankelijke verschillen in absorptie, metabolisme of excretie waargenomen. Wanneer het gebruikelijke doseringsschema wordt aangehouden lijkt er bij patiënten met nierinsufficiëntie geen accumulatie van de onveranderde werkzame stof plaats te vinden. Deze conclusie is getrokken na de resultaten van de kinetiek na een enkelvoudige dosis. Bij een kreatinineklaring van minder dan 10 ml/min. zijn de berekende steady-state plasmawaarden van de hydroxymetabolieten ongeveer 4 keer hoger dan bij personen met een normale nierfunctie. De metabolieten worden echter uiteindelijk via de gal geëlimineerd.
Bij patiënten met chronische hepatitis of bij cirrhosis zonder symptomen zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac hetzelfde als bij patiënten zonder leveraandoening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij de beoogde therapeutische doseringen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van zowel acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering als genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit met diclofenac. Er werden geen aanwijzingen gevonden van een teratogeen potentieel van diclofenac in muizen, ratten of konijnen.

Diclofenac had geen invloed op de vruchtbaarheid van de moederdieren in ratten. De prenatale, perinatale en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen werd niet beïnvloed.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:
Lactosemonohydraat
Calciumfosfaat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Maiszetmeel
Povidon K30 Microkristallijne
cellulose 101
Colloidaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling – Opadry White OY-B-28920:
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Talk
Lecithine (soja) (E322)
Xanthaangom

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in koud gevormde aluminium/doordruk aluminium OPA-Al-PVC/Al blisterverpakkingen.

Beschikbaar in verpakkingsgrootten van 10, 20, 24, 30 en 40 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medochemie LTD, 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Cyprus

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 119278

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 december 2017
Datum van laatste verlenging: 2 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 27 augustus 2025