

**DICLOFENACNTRIUM TEVA 25 – 50 MG  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 01 november 2016**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diclofenacnatrium Teva 25 mg, maagsapresistente tabletten

Diclofenacnatrium Teva 50 mg, maagsapresistente tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Diclofenacnatrium Teva bevat respectievelijk 25 mg en 50 mg diclofenacnatrium per maagsapresistente tablet.

Hulpstof met bekend effect: lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente tabletten

Diclofenacnatrium Teva 25 mg: een gele tablet met inscriptie D25

Diclofenacnatrium Teva 50 mg: een bruine tablet met inscriptie D50

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: chronische polyarthritis, juveniele chronische polyarthritis, artrosen met inbegrip van spondylartrosen.
- Periarthritis humeroscapularis.
- Acute jichtaanval.
- Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling, bijvoorbeeld ten gevolge 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. Koorts op zichzelf is geen indicatie.

### **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).

**DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 01 november 2016**  
**Bladzijde : 2**

**Dosering**

De dagdosis wordt meestal over 2 à 3 doses verdeeld.

Ter vermindering van nachtelijke pijn en ochtendstijfheid kan een gecombineerde behandeling plaatsvinden met diclofenacnatrium tabletten overdag en een zetpil die voor het slapen gaan wordt toegediend.

***Reumatoïde artritis***

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

Voor de behandeling van juveniele reumatoïde artritis vanaf 10 jaar wordt een dosering van 1,5 tot 2 mg per kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over 2 à 3 doses, aanbevolen.

***Osteoartrosis***

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

***Periartritis 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.

***Acute jichtaanval***

Aanvankelijk 150 mg per dag in verdeelde doses gedurende 1-3 dagen, daarna dosering geleidelijk verminderen.

***Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling***

De aanvangdosis bedraagt als regel 150 mg per dag. 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 aanvangdosis bedraagt 50-100 mg. Deze 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 chemotherapie bij infectieziekten***

Er wordt een lage dosis aanbevolen, namelijk 0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over 2 à 3 doses.

## Gerenvooiderde versie

### DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG maagsapresistente tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 01 november 2016

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 3

#### **Ouderen**

Oudere patiënten dienen behandeld te worden met de laagst mogelijke dosering, die nog effectief is.

#### **Kinderen**

Diclofenacnatrium tabletten van 50 mg zijn niet geschikt voor toepassing bij kinderen, omdat met deze sterkte niet nauwkeurig gedoseerd kan worden.

#### **Wijze van gebruik**

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve maag- of darmzweer, -bloeding of -perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastrointestinale 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 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 vastgestelde congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartaandoeningen, perifere arteriële aandoeningen en/ of cerebrovasculaire aandoeningen
- Patiënten met actieve bloedingen of bloedingsstoornissen
- Patiënten die lijden aan bloeddyscrasieën actief of in de anamnese
- Patiënten die lijden aan beenmergdepressie

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### **Algemeen**

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 effecten en cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten' hieronder).

Gelijktijdig gebruik van Diclofenacnatrium Teva met systemische NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers, dient te worden vermeden vanwege het gebrek aan bewijs voor een synergetisch voordeel en de mogelijkheid van het optreden van additieve bijwerkingen.

**Gerenvoieerde versie**

**DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 01 november 2016**  
**Bladzijde : 4**

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

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

Zoals ook geldt voor andere NSAIDs kan diclofenacnatrium kan op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en de symptomen van een infectie maskeren.

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

Het gebruik van diclofenacnatrium 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 Diclofenacnatrium overwogen te worden.

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

***Gastro-intestinale effecten***

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwend symptomen of het eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. 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.

Zoals bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Diclofenacnatrium 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). 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 ulcus, met name als er complicaties als bloedingen of perforaties zijn opgetreden en bij ouderen. Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2). 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.

## **Gerenvooiderde versie**

### **DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 01 november 2016**  
**Bladzijde : 5**

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen moeten gebruiken, die een lage doseringen acetylsalicylzuur bevatten of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen.

Patiënten die eerder last hadden van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name gastrointestinale bloeding) te melden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals systemische corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur en selectieve serotonine-heropname-remmers (zie rubriek 4.5).

NSAIDs dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

#### ***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, waaronder diclofenac, kan de waarde van één of meer leverenzymen toenemen. Bij langere therapieduur is regelmatige controle van leverfunctie en van de bloedwaarden als voorzorgsmaatregel aan te bevelen. Indien er abnormale uitkomsten van de leverfunctietests blijven bestaan of de resultaten slechter worden, of als er klinische tekenen of symptomen ontwikkelen die wijzen op een leverziekte of als er andere verschijnselen optreden (bijvoorbeeld eosinofilie, huiduitslag, enz), dient de behandeling met diclofenacnatrium te worden gestaakt. Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden bij het gebruik van diclofenac.

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, waaronder diclofenac, 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). In deze patiënten groepen kan het gebruik van een NSAID tot een verslechtering van de nierfunctie leiden. 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.

## **Gerenvooiderde versie**

### **DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 01 november 2016**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 6**

Als NSAID's, waaronder Diclofenacnatrium, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptor-antagonisten 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 en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAIDs (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen traden de eerste symptomen van de reactie op binnen de eerste maand van de behandeling. Behandeling met diclofenac dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale lesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid. Zoals ook geldt voor andere NSAID's, kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, optreden met diclofenac, ook zonder dat de patiënt vroeger met het geneesmiddel in contact is geweest.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. 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 NSAID's te vermijden indien sprake is van varicella.

#### ***Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten***

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie moeten nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac. Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden.

#### ***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 diclofenacnatrium tijdelijk de trombocytenuitstrooming remmen. NSAIDs kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

#### ***Pre-existent astma***

**DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 01 november 2016**  
**Bladzijde : 7**

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusmucosa (bijvoorbeeld neuspoliepen), chronisch obstructieve longziekte 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, bijv. met huidreacties, pruritus of urticaria.

NSAIDs kunnen de plasma concentraties van lithium verhogen (zie rubriek 4.5).

NSAIDs verlagen de eliminatie van methotrexaat (zie rubriek 4.5).

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### ***Lithium***

Bij gelijktijdig gebruik kan diclofenacnatrium de plasmaspiegels 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-receptor-antagonisten 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 (bijvoorbeeld 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 diuretica kan tot verhoogde kaliumgehalten in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt, die gehalten regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4).

##### ***Andere NSAID's en corticosteroiden***

Gelijktijdige toediening van diclofenac en andere systemische NSAID's of corticosteroiden kan de

**DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 01 november 2016**  
**Bladzijde : 8**

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 plaatjesaggregatie-remmers***

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

***Selective serotonine-heropname-remmers (SSRIs)***

Gelijktijdige toediening van systemische NSAIDs, waaronder diclofenac, met SSRIs kan het risico op gastro-intestinale bloeding vergroten (zie rubriek 4.4).

***Antidiabetica***

Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenacnatrium samen met orale antidiabetica kan worden toegepast zonder hun klinisch effect te beïnvloeden. Er zijn echter daarnaast toch ook enige zeer zeldzame meldingen van hyper- of hypoglycemische effecten bij gelijktijdige toepassing met antidiabetica, 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 methotrexaanblootstelling. Voorzichtigheid is geboden, wanneer diclofenacnatrium minder dan 24 uur voor of na 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.

***Antibacteriële chinolonen***

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

***Colestipol en colestyramine***



## Gerenvoieerde versie

### DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG maagsapresistente tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 01 november 2016

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 9

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

#### **Sterke CYP2C9 remmers**

Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen met sterke CYP2C9 remmers (zoals sulfinyprazon en voriconazol) wordt voorgeschreven. Dit kan resulteren in een significante toename van de piek plasmaconcentraties en van de blootstelling aan diclofenac als gevolg van de remming van het diclofenac metabolisme.

#### **Fenytóine**

Wanneer fenytóine tegelijkertijd met diclofenac wordt gebruikt, wordt het aanbevolen om de fenytóine plasmaconcentraties te controleren vanwege een verwachte toename van de blootstelling aan fenytóine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, 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 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 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, alle prostaglandine synthese remmers kunnen 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 en kunnen de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen 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

## Gerenvooiderde versie

### DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG maagsapresistente tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 01 november 2016

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

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

#### **Borstvoeding**

Zoals andere NSAID's gaat diclofenac in zeer geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Diclofenac moet derhalve niet worden ingenomen in de periode van borstvoeding om ongewenste bijwerkingen in het kind te vermijden.

#### **Vruchtbaarheid**

Zoals andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac 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**

Patiënten die tijdens het gebruik van Diclofenacnatrium Teva visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, somnolentie of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel ervaren, moeten ervan afzien een voertuig te besturen, of machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### **Gastro-intestinaal**

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

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

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ,*

*Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij kort of langdurig gebruik:

**Gerenvooiderde versie****DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 01 november 2016**  
**Bladzijde : 11**

**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:	Angioneurotisch 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, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident.
--------------	---

**Oogaandoeningen**

Zeer zelden:	Visusstoornissen, wazig zien, diplopie.
--------------	---

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Vaak:	Vertigo.
-------	----------

Zeer zelden:	Tinnitus, beschadigd gehoor.
--------------	------------------------------

**Hartaandoeningen**

Zeer zelden:	Palpaties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.
--------------	---

**Bloedvataandoeningen**

Zeer zelden:	Hypertensie, vasculitis.
--------------	--------------------------

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zelden:	Astma (waaronder dyspneu).
---------	----------------------------

Zeer zelden:	Pneumonitis.
--------------	--------------

**Maagdarmstelselaandoeningen**

Vaak:	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, anorexie.
-------	---

Zelden:	Gastritis, gastrointestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastrointestinale ulcera (met of zonder bloeding of perforatie).
---------	--

Zeer zelden:	Colitis (waaronder hemorragische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis (inclusief ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale afwijking, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.
--------------	--

Niet bekend:	Ischemische colitis.
--------------	----------------------

**Lever- en galaandoeningen**

## Gerenvoieerde versie

<b>DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG</b> <b>maagsapresistente tabletten</b>	
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>	<b>Datum : 01 november 2016</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>	<b>Bladzijde : 12</b>

Vaak:	Verhoging van transaminases.
Zelden:	Hepatitis, geelzucht, leverafwijking
Zeer zelden:	Fulminante hepatitis, levernecrose, leverfalen.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	Uitslag.
Zelden:	Urticaria.
Zeer zelden:	Vorming van blaasjes, eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura (waaronder allergische purpura), pruritus.
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zelden:	Oedeem.

Gegevens uit klinische onderzoeken en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriale trombotische bijwerkingen (bijvoorbeeld myocardinfarct en beroerte) bij het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.3 en 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 voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

Er is geen typisch symptoombeeld na overdosering met diclofenac. Overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, gastro-intestinale bloeding, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In het geval van een aanzienlijke vergiftiging kunnen acuut nierfalen en leverschade optreden.

### *Behandeling*

De behandeling van acute vergiftigingen met NSAID's bestaat uit ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling. Ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling dienen te worden gegeven bij complicaties als hypotensie, nierfalen, convulsies, gastro-intestinale stoornissen en ademhalingsdepressie.

Specifieke maatregelen, zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie zijn vermoedelijk van

**DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 01 november 2016**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 13**

geen nut voor de eliminatie van NSAID's tengevolge van de hoge proteïnebinding en het intensieve metabolisme van deze geneesmiddelen.

Er kan worden overwogen actieve koolstof te geven na inname van een potentieel toxische overdosering of de maag te legen (bijvoorbeeld braken, maagspoelen) na inname van een potentieel levensbedreigende overdosering, indien dit kort na inname (binnen 1 uur) kan worden toegepast.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische middelen, ATC-code: M01AB05

Diclofenacnatrium Teva bevat de prostaglandinesynthetaseremmende stof diclofenacnatrium. Dat is een fenylazijnzuurderivaat met antiphlogistische, 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 diclofenacnatrium komen bij reumatische ziekten klinisch tot uiting in een duidelijke verbetering van klachten, zoals pijn bij rust, pijn bij beweging, ochtendstijfheid, gewrichtszwelling en in een verbetering van de functie.

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

Bovendien hebben klinische onderzoeken aangetoond, dat diclofenacnatrium de intensiteit en pijn bij primaire dysmenorroe vermindert.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### ***Absorptie***

Diclofenacnatrium wordt uit de maagsapresistente tabletten na de passage door de maag volledig geabsorbeerd. Ondanks dat de absorptie snel plaatsvindt kan het begin van het geneesmiddel door de maagsapresistente coating van de tablet vertraagd vrijkomen.

Gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 1,5 µg/mL (5 µmol/L) worden gemiddeld 2 uur na inname van een tablet van 50 mg bereikt. De hoeveelheid die geabsorbeerd wordt is rechtevenredig met de toegediende dosis.

De passage van de tablet door de maag is trager wanneer de tablet wordt ingenomen met of na de maaltijd dan wanneer de tablet voor de maaltijd wordt ingenomen. De hoeveelheid geabsorbeerd diclofenac is in beide gevallen hetzelfde. Dit is dan ook de reden waarom diclofenacnatrium

**DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 01 november 2016**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 14**

maagsapresistente tabletten bij voorkeur voor de maaltijd moeten worden ingenomen. Ongeveer de helft van de werkzame stof wordt gedurende de eerste passage door de lever gemetaboliseerd (first-pass effect), waardoor de AUC (area under the curve) bij orale of rectale toediening ongeveer half zo groot is als na een equivalente parenterale toediening. Het farmacokinetische gedrag blijft ook bij herhaalde toediening onveranderd. Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden. Kinderen die equivalente doses (mg/kg lichaamsgewicht) ontvangen, bereiken vergelijkbare plasmaconcentraties als volwassenen.

***Verdeling***

99,7% Van diclofenac wordt gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk aan albumine (99,4%). Het berekende schijnbare verdelingsvolume bedraagt 0,12-0,17 l/kg. Diclofenacnatrium gaat in de synoviale vloeistof over, waar 2 tot 4 uur nadat de hoogste plasmaconcentraties bereikt zijn, maximale waarden worden gemeten. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd uit de synoviale vloeistof is 3 tot 6 uur. Twee uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentraties zijn de concentraties van de werkzame stof daardoor in de synoviale vloeistof al hoger dan in het plasma en zij blijven hoger tot 12 uur na de toediening.

***Biotransformatie***

De biotransformatie van diclofenacnatrium vindt ten dele plaats door binding van het intacte molecuul aan glucuronzuur, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering en methoxylering, resulterende in verscheidene fenolische metabolieten (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5'-hydroxy-, 4', 5'-dihydroxy- en 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac). Deze metabolieten worden hoofdzakelijk omgezet tot glucuronide-conjugaten. Twee van deze fenolische metabolieten zijn biologisch actief, echter in veel mindere mate dan diclofenacnatrium.

***Eliminatie***

De totale systemische plasmaklaring van diclofenac is  $263 \pm 56$  ml/min. (gemiddelde waarde + of - standaarddeviatie). De terminale halfwaardetijd in het plasma bedraagt 1 tot 2 uur. Vier van de metabolieten, inclusief de beide actieven, hebben ook een korte plasmahalfwaardetijd van 1-3 uur. Een metaboliet, 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac heeft een veel langere plasmahalfwaardetijd. Deze metaboliet is echter nagenoeg inactief. 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.

***Karakteristieken bij patiënten***

Er zijn geen leeftijdsafhankelijke verschillen geconstateerd in de absorptie, het metabolisme of de uitscheiding van het geneesmiddel.

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn uit de kinetiek na een enkelvoudige dosis geen aanwijzingen verkregen dat er cumulatie optreedt van het onveranderde werkzaam bestanddeel

**DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 01 november 2016**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 15**

wanneer het gebruikelijke doseringsschema wordt toegepast.

Bij een creatinineklaring van <10 ml/min, zijn de berekende steady-state plasmaspiegels van de hydroxy-metabolieten ongeveer 4 maal hoger dan bij normale patiënten. De metabolieten worden echter uiteindelijk via gal geklaard.

Bij patiënten met chronische hepatitis of niet-gedecompenseerde cirrose zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac hetzelfde als bij patiënten zonder leveraandoeningen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Maïszetmeel, lactose, natriumzetmeelglycolaat, voorverstijfseld zetmeel, cellulose (E460), magnesiumstearaat (E470b), talk (E553b), macrogol 6000, methylacrylzure ethylacrylaat copolymeer, dimeticon, polysorbaat 80 (E433), sorbinezuur (E200), titaandioxide (E171), ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172) (alleen 50 mg).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/Al blisters, HDPE flacons

Diclofenacnatrium Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 10, 30, 50, 90, 500 tabletten, in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten en in flacons à 100, 200, 250 of 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Gerenvoieerde versie**

**DICLOFENACNATRIUM TEVA 25 – 50 MG  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 01 november 2016**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 16**

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva Nederland BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 11985, maagsapresistente tabletten 25 mg.  
RVG 11986, maagsapresistente tabletten 50 mg.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

13 januari 1987

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5 en 4.8: 28 november 2016

1116.2v.RS