

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac kalium Spharma 12,5 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 12,5 mg diclofenac kalium.

Hulpstof met bekend effect:

Elke zachte capsule bevat 8,599 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Oranje transparante, ovale zachte gelatine capsule (9 mm lang x 6,5 mm breed) met heldere tot lichtoranje transparante vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diclofenac kalium Spharma is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van:

- milde tot matige pijn, waaronder reumatische pijn, myalgie, hoofdpijn, acute lage rugpijn, tandpijn en kiespijn;
 - primaire dysmenorroe;
 - pijn en koorts bij griep, faryngitis en verkoudheid;
- bij volwassenen en adolescenten vanaf 14 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt indien de laagste effectieve dosis gebruikt wordt gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Volwassenen en adolescenten vanaf 14 jaar:

Tenzij anders voorgeschreven, nemen volwassenen en jongeren vanaf 14 jaar in het begin 2 zachte capsules, daarna elke 4 tot 6 uur 1-2 zachte capsule(s), indien nodig. De maximale hoeveelheid van 6 zachte capsules (overeenkomend met 75 mg diclofenac kalium) binnen 24 uur mag echter niet overschreden worden.

Diclofenac kalium Spharma mag slechts korte tijd worden ingenomen. Zonder overleg met een arts is de gebruiksduur 5 dagen bij milde tot matige pijn en 3 dagen bij koorts.

Als de symptomen niet verbeteren of verergeren, moet rekening worden gehouden met het totale risico.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen en jongeren jonger dan 14 jaar:

Het gebruik van Diclofenac kalium Spharma door kinderen en jongeren jonger dan 14 jaar wordt afgeraden.

Ouderen: Oudere patiënten dienen te worden behandeld met de laagste effectieve dosis.

Verminderde nierfunctie: Diclofenac kalium Spharma is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen. Bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornis is geen speciale dosisaanpassing vereist, maar voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie: Diclofenac kalium Spharma is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen. Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis is geen specifieke dosisaanpassing vereist, maar voorzichtigheid is geboden (zie rubrieken 4.3).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De zachte capsules dienen in hun geheel met voldoende vloeistof te worden ingenomen. Om de best mogelijke effectiviteit te bereiken, moeten de zachte capsules vóór het eten worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- Patiënten met bloeddyscrasieën en patiënten met beenmergdepressie.
- Actieve maag- of darmzweer, bloeding of perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of -bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding)
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6 "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).
- Ernstige leverfunctiestoornis en leverfalen (zie rubriek 4.4).
- Ernstige nierfunctiestoornis en nierfalen (zie rubriek 4.4).
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.
- 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, angioedeem of acute rhinitis opgetreden is.

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 en cardiovasculaire effecten hieronder).

Gelijktijdig gebruik van diclofenac met systemische NSAID's, inclusief selectieve cyclooxygenase-2 remmers, moet worden vermeden, omdat er geen bewijs is van synergetische voordelen en bijkomende bijwerkingen kunnen voorkomen.

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

Net als bij andere NSAID's kunnen bij gebruik van diclofenac in zeldzame gevallen ook allergische reacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, optreden zonder eerdere blootstelling aan het geneesmiddel. 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.

Langdurig gebruik van elk type hoofdpijnmedicatie kan leiden tot een verergering van de pijn. Als dit het geval is of wordt vermoed, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. Patiënten die regelmatig of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of vanwege) het regelmatige gebruik van pijnstillers, moeten in aanmerking komen voor de diagnose 'hoofdpijn door overmatig medicijngebruik'.

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

In het algemeen kan het regelmatig gebruiken van pijnstillers, vooral wanneer er meerdere pijnstillers worden gecombineerd, leiden tot permanente nierschade met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie).

Bij gebruik van NSAID's kunnen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen, vooral die welke het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel aantasten, toenemen door gelijktijdige inname van alcohol.

Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gerapporteerd bij alle NSAID's, waaronder diclofenac. Zij kunnen voorkomen op elk moment van de behandeling met of zonder prodromale verschijnselen of een geschiedenis van gastro-intestinale problemen. De gevolgen zijn meestal ernstiger bij oudere mensen. Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die diclofenac krijgen, dient de behandeling gestopt te worden.

Zoals bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, 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, 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 een ulcer, met name als er complicaties optraden zoals een bloeding of perforatie. Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn.

Om het risico op gastro-intestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder wanneer er complicaties optraden zoals een bloeding of een perforatie, en bij ouderen, dient de behandeling te worden gestart en gecontinueerd met de laagste effectieve dosis. Combinatietherapie met beschermende middelen (zoals misoprostol of protonpompremmers) dient in overweging te worden genomen voor deze patiënten en ook voor patiënten, die gelijktijdig geneesmiddelen moeten gebruiken, die een lage dosis acetylsalicylzuur (ASA) bevatten of andere

geneesmiddelen, die het gastro-intestinale risico waarschijnlijk vergroten (zie rubriek 4.5).

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 corticosteroiden, 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 toestand 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.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Voorzichtigheid (overleg met de arts of apotheker) is geboden voordat de behandeling wordt gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van hoge bloeddruk en/of hartinsufficiëntie, aangezien vochtretentie, hoge bloeddruk en oedeem zijn gemeld in verband met NSAID-behandeling.

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 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.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consequent op een verhoogd risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld hartinfarct of beroerte) geassocieerd met het gebruik van diclofenac, vooral bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij langdurige behandeling.

Patiënten moeten alert blijven voor de tekenen en symptomen van ernstige trombotische gebeurtenissen (vb. pijn op de borst, kortademigheid, zwakte, onduidelijk spreken), welke kunnen voorkomen zonder waarschuwingssymptomen. Patiënten moeten worden geïnstrueerd onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van dergelijke gebeurtenis.

Hepatobiliaire effecten

Een streng medisch toezicht is vereist wanneer diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met een aantasting van de leverfunctie, daar hun toestand kan verergeren.

Zoals bij andere NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen de waarden van een of meer leverenzymen stijgen. Indien diclofenac voor een langere periode wordt voorgeschreven, dient de leverfunctie uit voorzorg gecontroleerd te worden. Diclofenac moet worden gestaakt als de leverfunctiestoornis aanhoudt of verergert, indien klinische aanwijzingen en symptomen van leveraandoeningen worden waargenomen, of indien andere tekenen voorkomen (bijv. eosinofilie, uitslag). Hepatitis kan zonder vroege symptomen voorkomen bij gebruik van diclofenac.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van diclofenac bij patiënten met leverporfyrie, aangezien dit een aanval kan uitlokken.

Renale effecten

Daar vochtretentie en oedeem zijn gerapporteerd in verband met behandeling met NSAID's, waaronder diclofenac, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij de volgende patiënten: patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie, bij ouderen, bij

patiënten die behandeld worden met diuretica of geneesmiddelen die de nierfunctie significant kunnen beïnvloeden en bij patiënten met extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijv. voor of na een ingrijpende operatie (zie rubriek 4.3). In dergelijke gevallen wordt zorgvuldige controle van de nierfunctie aanbevolen bij gebruik van diclofenac. Stopzetting van de behandeling leidt meestal tot een terugkeer naar de toestand van voor de behandeling.

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 bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (zie rubriek 4.5).

Bij langdurig gebruik van diclofenac is regelmatig controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Effecten op de huid

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (Lyell syndroom) en gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugruptie zijn zeer zelden gerapporteerd in combinatie 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, mucosa letsels of andere tekenen van overgevoeligheid.

Hematologische effecten

Tijdens een langere behandeling met diclofenac wordt - net als bij andere NSAID's - controle van het bloedbeeld aanbevolen.

Net als andere NSAID's kan diclofenac tijdelijk de trombocytenuitstrooming remmen. Patiënten met bloedstollingsstoornissen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Respiratoire effecten (al bestaande astma)

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusslijmvliezen (i.e. nasale poliepen), chronische obstructieve pulmonaire ziekten of chronische infecties van de luchtwegen (in het bijzonder in verband met allergische rhinitis-achtige symptomen), komen reacties op NSAID's, zoals verergering van astma (zogenaamde intolerantie voor analgetica/analgetica-astma), angio-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Speciale voorzorg is aanbevolen bij zulke patiënten (gereedheid voor een noodgeval). Dit is eveneens van toepassing op patiënten die allergisch zijn voor andere bestanddelen, bijvoorbeeld met huidreacties, pruritus of urticaria.

Sorbitol

Diclofenac kalium Spharma bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties bevatten ook interacties die zijn waargenomen bij hoge doses en/of met andere doseringsvormen van diclofenac.

Digoxine, fenytoïne, lithium: Bij gelijktijdig gebruik van diclofenac met digoxine, fenytoïne of lithium kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed toenemen. De lithiumserumspiegel, digoxineserumspiegel en fenytoïneserumspiegel hoeven over het algemeen niet te worden gecontroleerd bij gebruik volgens voorschrift (gedurende 4 dagen bij milde tot matige pijn of 3 dagen bij koorts).

Diuretica en antihypertensiva: Zoals andere NSAID's kan diclofenac het antihypertensieve effect verminderen bij gebruik in combinatie met diuretica of antihypertensiva (bijv. bètablokkers, ACE-

remmers). Daarom dient deze combinatie met voorzichtigheid te worden toegepast en dienen de bloeddruk van patiënten, in het bijzonder oudere patiënten, periodiek te worden gecontroleerd. Patiënten dienen voldoende te worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie dient te worden overwogen na het starten van gelijktijdige behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen, vooral met diuretica en ACE-remmers vanwege het verhoogde risico op nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Andere NSAID's en corticosteroïden: Gelijktijdige toediening van diclofenac en andere systemische NSAID's of corticosteroïden kan de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia en trombocytenuitremmers: Voorzichtigheid is geboden, daar gelijktijdige toediening het risico van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Uit klinisch onderzoek zijn geen aanwijzingen verkregen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, maar er zijn echter gevallen gerapporteerd van een verhoogd risico op hemorragie bij gecombineerd gebruik van diclofenac en anticoagulantia. Zorgvuldige controle van dergelijke patiënten wordt derhalve aanbevolen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's, waaronder diclofenac 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 effect te beïnvloeden. Er zijn echter enige zeldzame meldingen van zowel hypo- als hyperglykemische effecten, die een aanpassing van de dosering van antidiabetica noodzakelijk maakten tijdens de behandeling met diclofenac. Controleren van de bloedsuikerspiegel wordt daarom aanbevolen als voorzorgsmaatregel gedurende een combinatietherapie. Bij gelijktijdig gebruik van diclofenac en metformine is in geïsoleerde gevallen ook metabole acidose gerapporteerd, met name bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Methotrexaat: Diclofenac kan de tubulaire renale klaring van methotrexaat remmen met het risico op verhoogde methotrexaatblootstelling. Voorzichtigheid is geboden, wanneer NSAID's, waaronder diclofenac, 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. Daarom dient diclofenac in een lagere dosering te worden gegeven dan die gebruikt zou worden bij patiënten, die geen ciclosporine gebruiken.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken: Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica, ciclosporine, tacrolimus of trimetoprim kan worden geassocieerd met verhoogde serumkaliumspiegels. Daarom dient regelmatig te worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

Chinolonen: Er zijn enkele zeldzame rapporten van convulsies als mogelijk gevolg van gelijktijdig gebruik van chinolonen en NSAID's.

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.

Probenecide: Geneesmiddelen die probenecide bevatten kunnen de uitscheiding van diclofenac vertragen.

Potente CYP2C9-inhibitoren: Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen wordt voorgeschreven met potente CYP2C9 inhibitoren (zoals sulfinpyrazone en voriconazole), wat kan

resulteren in significante verhogingen van de piekplasmaconcentraties en blootstelling aan diclofenac door de inhibitie van het diclofenacmetabolisme.

Interactie met voedingsmiddelen: De snelheid van absorptie van diclofenac wordt verlaagd, wanneer de capsules tijdens de maaltijden worden ingenomen. Het wordt daarom afgeraden de capsules 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 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 prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. 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 van de behandeling. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling met diclofenac in het tweede trimester, in de meeste gevallen verdween dit na stopzetten van de behandeling. Daarom moet diclofenac tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Als diclofenac wordt gebruikt door 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.

Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die meerdere dagen worden blootgesteld aan diclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en ductus arteriosus vernauwing uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

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

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus Botalli en pulmonale hypertensie);
 - renale disfunctie (zie hierboven).

- de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
 - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
 - remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Tengevolg hiervan is diclofenac gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 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 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

Normaal gesproken zijn er bij de aanbevolen lage dosering en korte duur van de behandeling geen effecten op 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

De bijwerkingen worden opgesomd volgens de orgaanklassen van het systeem en hun frequentie.

Gastro-intestinaal: De meest waargenomen bijwerkingen hebben gevolgen voor het maagdarmkanaal. Vooral bij oudere patiënten kunnen maagzweren, perforaties of bloedingen optreden, soms fataal (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, constipatie, indigestie, buikpijn, teerachtige ontlasting, hematemesis, ulceratieve stomatitis en verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gerapporteerd na gebruik. Gastritis is minder vaak waargenomen. Oedeem, hypertensie en hartinsufficiëntie zijn gerapporteerd in verband met NSAID-behandeling.

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

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 (frequentie kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens)

De volgende bijwerkingen omvatten ook de bijwerkingen die gerapporteerd zijn bij langdurig gebruik van hogere doses diclofenac.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Agranulocytose, anemie (inclusief hemolytische en aplastische anemie), leukopenie, trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische en anafylactoïde reacties (inclusief hypotensie en shock), overgevoeligheid.

Zeer zelden: Angio-oedeem (inclusief gezichtsoedeem).

Psychische stoornissen

Zeer zelden: Psychotische aandoening, angst, desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid.

Zelden: Slaperigheid.

Zeer zelden: Beroerte, aseptische meningitis, convulsies, geheugenstoornissen, tremor, paresthesie, dysgeusie.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Visuele beperking, wazig zien, diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: Vertigo (duizeligheid).

Zeer zelden: Beschadigd gehoor, tinnitus.

Hartaandoeningen

Zeer zelden: Myocardinfarct, hartfalen, palpitaties, pijn op de borst.

Niet bekend: Kounis-syndroom.

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Hypertensie, vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Astma (inclusief dyspneu).

Zeer zelden: Pneumonitis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, winderigheid, verminderde eetlust.

Zelden: Gastro-intestinale bloeding, haematemesis, hemorragische diarree, melaena, gastritis, gastro-intestinale zweer (met of zonder bloeding of perforatie).

Zeer zelden: Colitis (inclusief hemorragische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), pancreatitis, oesofageale aandoeningen, intestinale diafragmaziekte, constipatie, stomatitis (inclusief ulceratieve stomatitis), glossitis.

Niet bekend: Ischaemische colitis.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Verhoging van transaminasen.

Zelden: Hepatitis, geelzucht, leverafwijking.

Zeer zelden: Leverfalen, fulminante hepatitis, levernecrose.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Uitslag.

Zelden: Urticaria.

Zeer zelden: Toxische epidermale necrolyse (Lyell syndroom), Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, purpura, eczeem, erytheem, haaruitval, fotosensibilisatie, pruritus.

Niet bekend: Fixed-drugruptie, gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugruptie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: Acuut nierfalen, renale papillaire necrose, tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, hematurie, proteïnurie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: Oedeem.

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, 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.

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 hemorrhagie, diarree, duizeligheid, slaperigheid, tinnitus of convulsies. Bij een significante vergiftiging zijn acuut nierfalen en leverschade mogelijk.

Behandeling

De behandeling van acute vergiftiging met NSAID's, waaronder diclofenac, bestaat voornamelijk uit ondersteunende maatregelen en symptomatische therapie. Deze moeten worden gegeven bij complicaties zoals hypotensie, nierinsufficiëntie, convulsies, gastro-intestinale afwijkingen en ademdepressie.

Specifieke therapieën, zoals geforceerde diurese, dialyse of hemaperfusie zijn vermoedelijk van geen nut voor de eliminatie van NSAID's, waaronder diclofenac, tengevolge van de hoge proteïnebinding en de intensieve stofwisseling van die geneesmiddelen.

Na inname van een mogelijk toxische overdosis kan de toediening van actieve kool worden overwogen; in het geval van een mogelijk dodelijke overdosis kan maaglediging (bijv. braken, maagspoeling) worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen, niet-steroidale, azijnzuurderivaten en verwante substanties, diclofenac, ATC-code: M01AB05

Diclofenac kalium Spharma bevat diclofenac kalium, een niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddel met sterke pijnstillende, ontstekingsremmende en antipyretische eigenschappen. De remming van de biosynthese van prostaglandinen wordt beschouwd als het belangrijkste werkingsmechanisme. Prostaglandines spelen een centrale rol bij het ontstaan van ontstekingen, pijn en koorts.

Diclofenac werkt snel en is daarom bijzonder geschikt voor de behandeling van acute pijn en verlaging van koorts. Diclofenac kalium Spharma heeft een analgetische effect en verlicht snel de pijn.

Een klinische studie met gastro-intestinale endoscopie heeft aangetoond dat diclofenac zachte capsules net zo goed worden verdragen als diclofenac tabletten. Deze endoscopische gegevens toonden ook aan dat de diclofenac zachte capsule een aanzienlijk betere gastro-intestinale tolerantie heeft dan tabletten met acetylsalicylzuur of ibuprofencapsules.

Uit *in vitro* onderzoek is gebleken dat diclofenac kalium, in concentraties die ook in de mens

voorkomen, de biosynthese van proteoglycanen in kraakbeen niet onderdrukt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt diclofenac snel geabsorbeerd, afhankelijk van de maagvulling.

De maximale plasmaconcentraties worden gemiddeld na ongeveer 25 minuten bereikt (mediaan T_{max}) na inname op een lege maag (meetbare plasmaconcentraties bereiken een piek na slechts 15 minuten).

De absorptiesnelheid van diclofenac kan lager zijn bij inname na een maaltijd in vergelijking met inname op een lege maag (lagere C_{max} , langere T_{max}).

Ongeveer de helft van de werkzame stof wordt tijdens de eerste passage door de lever gemetaboliseerd ("first-pass effect"), waardoor het gebied onder de concentratie-tijdcurve na orale toediening ongeveer half zo groot is als na een parenteraal toegediende dosis van dezelfde hoeveelheid.

De farmacokinetische eigenschappen veranderen niet na herhaalde toediening. Accumulatie treedt niet op, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht worden genomen.

Klinische gegevens laten een gelijkwaardige absorptiegraad (AUC) zien voor diclofenac zachte capsules en diclofenac tabletten. De zachte capsules vertonen een hogere absorptie aan het begin vergeleken met de tabletten; bovendien is C_{max} hoger bij de zachte capsules dan bij de tabletten en wordt T_{max} sneller bereikt.

Distributie

Door zijn eigenschappen (lage pKa-waarde, hoge plasma-eiwitbinding, klein verdelingsvolume, hoge lipofiliteit en korte plasma-eliminatie-tijd) hoopt diclofenac zich op in ontstoken weefsel. Het antiflogistische effect van diclofenac is het gevolg van de remming van cyclo-oxygenasen op de plaats van de werking. Daarnaast heeft diclofenac, net als andere analgetica, een centraal analgetisch en koortswerend effect.

Diclofenac wordt voor 99,7% aan serumproteïnen gebonden, hoofdzakelijk aan albumine (99,0 - 99,4%). Het schijnbare distributievolume bedraagt 0,12 - 0,17 L/kg.

Diclofenac dringt in het synoviale vocht door, waar de maximale concentraties 2-4 uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentratie worden gemeten. De schijnbare halfwaardetijd in synoviaal vocht bedraagt 3-6 uur.

2 uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentraties, zijn de concentraties van de werkzame stof in het synoviale vocht al hoger dan in het plasma en blijven hoger gedurende 12 uur.

Biotransformatie

De biotransformatie van diclofenac vindt gedeeltelijk plaats door omzetting van het intacte molecuul in een glucuronide, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering en methoxylering. Dit resulteert in diverse fenolmetabolieten, waarvan de meeste tot glucuronide verbindingen worden omgezet. Twee van deze fenol-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, met inbegrip van de twee actieve, hebben ook een korte plasma halfwaardetijd van 1-3 uur. Een vijfde metaboliet, 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac, heeft een veel langere halfwaardetijd in plasma.

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 faeces uitgescheiden.

Speciale populaties

Er zijn geen leeftijdsafhankelijke verschillen in absorptie, metabolisme of excretie waargenomen. Wanneer het gebruikelijke doseringsschema wordt aangehouden, kan bij patiënten met nierinsufficiëntie geen accumulatie van de onveranderde werkzame stof worden afgeleid uit de kinetiek na een enkelvoudige dosis. Bij een creatinineklaring 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 decompensatie (zonder verminderde synthese-capaciteit) zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac hetzelfde als bij patiënten zonder leveraandoening.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van de conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen de preklinische gegevens niet op bijzondere gevaren voor de mens, afgezien van de gevaren die reeds zijn beschreven in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken. De chronische toxiciteit van diclofenac is aangetoond in dierstudies, voornamelijk in de vorm van laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal. In een 2-jarig toxiciteitsonderzoek werd een dosisafhankelijke toename van de frequentie van trombotische vaatafsluiting van het hart waargenomen bij met diclofenac behandelde ratten.

In dierstudies naar voortplantingstoxiciteit remde diclofenac de ovulatie bij konijnen en de implantatie en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten. De draagtijd en duur van het arbeidsproces werden verlengd door diclofenac. Het embryotoxische potentieel van diclofenac werd onderzocht bij drie diersoorten (rat, muis, konijn). Foetale sterfte en groeivertraging traden op bij doses in het maternaal toxische bereik. Op basis van de beschikbare gegevens wordt diclofenac niet geclassificeerd als teratogeen. Doses onder de drempelwaarde voor maternale toxiciteit hadden geen effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Macrogol 600 (E 1521)

Glycerol (E 422)

Capsule omhulsel:

Gelatine (160 bloom)

Glycerol (E 422)

Sorbitol vloeibaar, gedeeltelijk gedehydrateerd (bevat 1,4-sorbitan en D-sorbitol)

FD&C geel #6 (E 110)

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

42 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen bestaande uit witte ondoorzichtige PVC/PVDC-Aluminium.

Verpakkingen van 4, 6, 8, 10, 16, 20, 24 en 30 zachte capsules.

De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doosje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Socium Pharma B.V.
Mossenmeent 10
1218 AT Hilversum
Nederland

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

RVG 133667

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 maart 2026

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST