

SAMENVATTING VAN DE PRODUCT KENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Orifarm 2,32% gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diclofenac Orifarm 2,32% gel bevat 23,2 mg/g diclofenac diethylamine, overeenkomend met 20 mg/g diclofenac natrium.

Hulpstoffen met bekend effect: propyleenglycol (50 mg/g gel); butylhydroxytolueen (0,2 mg/g gel).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Witte tot witachtige, zachte, homogene, crème-achtige gel met een karakteristieke lavendelgeur.

pH: 7.1 – 7.7

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en adolescenten van 14 jaar en ouder

Voor verlichting van lokale pijn van lichte tot matige intensiteit geassocieerd met spier- en gewrichtsletsel.

Alleen volwassenen (18 jaar en ouder):

Ter lokale verlichting van milde tot matige pijn, veroorzaakt door degeneratief reumatisme, bijvoorbeeld osteo-artrose (van de vinger, knie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 14 jaar en ouder

Diclofenac Orifarm wordt twee keer per dag aangebracht, 's morgens en 's avonds.

De benodigde hoeveelheid is afhankelijk van het te behandelen oppervlak: 2 tot 4 g diclofenac-gel (een hoeveelheid die varieert van de grootte van een kers tot die van een walnoot) is voldoende om een oppervlak van ongeveer 400-800 cm² te behandelen.

De maximale dagelijkse dosering van 8 g gel mag niet worden overschreden.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling hangt af van de therapeutische indicatie en de klinische respons.

- Voor spier- en gewrichtsblessures (volwassenen en adolescenten van 14 jaar en ouder): de gel mag niet langer dan 14 dagen worden gebruikt, tenzij aanbevolen door een arts.
- Voor osteo-artrose van de knie en vingers (alleen volwassenen van 18 jaar en ouder): de behandelingsduur is niet langer dan 21 dagen, tenzij aanbevolen door een arts.

Het effect van diclofenac-gel wordt gedurende de eerste week van de behandeling geleidelijk opgebouwd.

Indien de situatie niet is verbeterd of indien de situatie verergert na 7 dagen, dient de patiënt een arts te consulteren.

Kinderen en adolescenten

Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar voor kinderen en adolescenten onder 14 jaar (zie ook contra-indicaties rubriek 4.3).

Bij adolescenten van 14 jaar en ouder, als dit product langer dan 7 dagen nodig is voor pijnverlichting of als de symptomen verergeren, wordt/worden de patiënt/ouders van de adolescent geadviseerd een dokter te consulteren.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is van toepassing.

Wijze van toediening

Voor gebruik op de huid.

De gel wordt op de aangedane delen van het lichaam aangebracht door de huid dun en zachtjes in te wrijven. Na gebruik de handen met een papieren doek afvegen en dan wassen, tenzij de handen worden behandeld.

Als er per ongeluk te veel gel is aangebracht dan de overmatige hoeveelheid gel verwijderen met een papieren doek.

De papieren doek weggooiden bij het huishoudelijk afval om te voorkomen dat het in het aquatisch milieu terecht komt.

Voordat er een verband wordt aangebracht moet de gel eerst gedurende een paar minuten drogen op de huid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten bij wie de inname van acetylsalicylzuur of een ander niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID's) in het verleden gevolgd werd door astma, angio-oedeem, urticaria of acute rhinitis.

Gedurende het laatste trimester van de zwangerschap.

Het gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 14 jaar is gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De kans op ongewenste systemische effecten (geassocieerd met systemische vormen van diclofenac) moet worden overwogen wanneer diclofenac-gel gedurende langere tijd dan voorgeschreven wordt gebruikt (zie *Dosering en wijze van toediening*).

Patiënten die last hebben van astma, hooikoorts, zwelling van neusslijmvliezen (zogenoemde neuspoliepen) of chronische obstructieve longziekte en chronische luchtweginfecties (vooral geassocieerd met hooikoortsachtige symptomen) hebben meer risico op het krijgen van astma aanvallen (zogenoemde analgesie intolerantie/analgesie astma), lokale huid- of slijmvlieszwelling (zogenoemde oedeem van Quincke) of netelroos dan andere patiënten die worden behandeld met diclofenac-gel.

Om het zeer zeldzame risico op een fotosensitieve reactie te vermijden zouden patiënten blootstelling aan de zon, inclusief het solarium, moeten vermijden als ze dit product gebruiken. Als er zich huidreacties voordoen moet het gebruik van dit product worden stopgezet.

Er zouden voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat kinderen in contact komen met de delen van de huid waarop de gel is aangebracht.

Diclofenac-gel mag enkel op een intacte, gezonde huid worden aangebracht en niet op wonden of een beschadigde huid. Het medicinale product mag niet in aanraking komen met slijmvliezen, met name de ogen, en mag niet worden ingeslikt.

Stop het gebruik van diclofenac-gel als er zich een huiduitslag ontwikkelt.

Diclofenac-gel kan gebruikt worden met niet-occlusieve verbanden, maar het wordt niet aanbevolen om deze aan te brengen onder een luchtdicht, occlusief verband.

Instrueer patiënten om niet te roken of in de buurt van open vlammen te gaan – risico op ernstige brandwonden. Stoffen (kleding, beddengoed, verbanden enz.) die in contact zijn geweest met dit product branden makkelijker en zijn een ernstig brandgevaar. Het wassen van kleding en verbanden kan productophoging verminderen maar niet volledig verwijderen.

Diclofenac Orifarm bevat:

Propyleen glycol, wat huidirritatie kan veroorzaken.

Butylhydroxytolueen, wat lokale huidreacties (bv. contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvliezen kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien de systemische absorptie van diclofenac na lokale toepassing van diclofenac-gel zeer klein is, zijn interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De systemische concentratie van diclofenac is lager na topische toediening, vergeleken met de orale toediening.

Er zijn geen klinische gegevens op basis van het gebruik van diclofenac-gel tijdens de zwangerschap. Zelfs al is de systemische blootstelling lager dan bij orale toediening, is het niet bekend of de systemische blootstelling aan diclofenac-gel die wordt bereikt na topische toediening schadelijk kan zijn voor een embryo/foetus.

Verwijzend naar de ervaring met behandeling met NSAID's met systemische absorptie, is het volgende aanbevolen:

De inhibitie van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling negatief beïnvloeden.

Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op miskraam en op hartmisvormingen en gastroschisis na het gebruik van een prostaglandinesynthese-inhibitor in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%.

Het wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en behandelingsduur. Bij dieren heeft men aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesynthese-inhibitor resulteert in een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryofoetale letaliteit. Bovendien is een verhoogde incidentie van verschillende misvormingen, inclusief cardiovasculaire, gerapporteerd bij dieren die een prostaglandinesynthese-inhibitor toegediend kregen tijdens de organogenetische periode.

Gedurende het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, mag Diclofenac Orifarm niet gegeven worden, tenzij het duidelijk nodig is. Indien het toch wordt gebruikt, moet de dosis zo laag en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden.

Gedurende het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandinesynthese-inhibitoren de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (met vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- nierdysfunctie, welke kan leiden tot nierfalen met oligohydroamniose.

de moeder en de pasgeborene, op het einde van de zwangerschap, blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
 - inhibitie van de uteriene contracties, resulterend in een vertraagde of verlengde bevalling.
- Daarom is diclofenac-gel gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Zoals andere NSAID's gaat diclofenac in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Echter, diclofenac-gel mag niet worden toegediend tijdens de borstvoeding om zodoende bijwerkingen bij de zuigeling te vermijden. Omwille van een gebrek aan gecontroleerde studies bij vrouwen die borstvoeding geven, mag het geneesmiddel enkel toegediend worden tijdens de borstvoeding op advies van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Onder deze omstandigheden, mag diclofenac-gel niet toegediend worden op de borsten van vrouwen die borstvoeding geven, noch elders op grote huidoppervlakten of gedurende langere periodes (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Als diclofenac gebruikt wordt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden.

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

Aangezien de systemische absorptie van diclofenac na lokale toepassing van diclofenac-gel zeer klein is, is een invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen onwaarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

Lichte en voorbijgaande huidreacties, op de plaats van toediening, maken deel uit van de bijwerkingen. Zeer zelden kunnen allergische reacties optreden.

Systemische absorptie van plaatselijk toegediende diclofenac is erg laag en de resulterende diclofenac plasmalevels zijn erg laag in vergelijking met plasmalevels na orale inname van diclofenac. De waarschijnlijkheid van systemische bijwerkingen (zoals bv. gastro-intestinaal, hepatisch of renale verstoringen, bronchospasmen) is daarom erg laag na plaatselijke toediening in vergelijking met de frequentie van bijwerkingen die in verband worden gebracht met oraal toegediende diclofenac. Echter als diclofenac voor langere tijd op een groot huidoppervlak wordt gebruikt kunnen systemische bijwerkingen voorkomen.

Bijwerkingen worden hier beneden genoemd per orgaansysteem en frequentie. Frequentiecategorieën worden gedefinieerd volgens de volgende conventies: 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).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Zeer zelden: pustuleuze huiduitslag

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: angio-oedeem, overgevoeligheidsreactie (inclusief urticaria)

Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: astma

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: huiduitslag, eczeem, erytheem, pruritus, dermatitis (inclusief contactdermatitis),

Zelden: bulleuze dermatitis

Zeer zelden: fotosensibiliteit

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

Door de lage systemische absorptie van lokaal aangebrachte diclofenac is een overdosis zeer onwaarschijnlijk. Echter, indien diclofenac-gel wordt ingeslikt kunnen ongewenste effecten worden verwacht vergelijkbaar met die waargenomen zijn na overdosering van diclofenac tabletten.

In geval van accidentele inname, resulterend in significante systemische bijwerkingen, moeten algemene therapeutische maatregelen, zoals deze normaal toegepast worden om een vergiftiging met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen te behandelen, genomen worden. Maagspoeling en het gebruik van geactiveerde kool moet overwogen worden, vooral kort na de inname.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Topische middelen voor gewrichts- en spierpijn. Anti-inflammatoire, niet-steroïdale middelen voor topisch gebruik, ATC-code: M02AA15.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Diclofenac is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen. Het primair werkingsmechanisme van diclofenac is de inhibitie van de prostaglandinesynthese door cyclo-oxygenase 2 (COX 2).

Lokaal gebruikt heeft het analgetische en anti-inflammatoire eigenschappen. Bij ontstekingen en pijn van traumatische of reumatische oorsprong, verlicht diclofenac de pijn en vermindert het oedeem.

In één onderzoek naar enkelverstuiking (VOPO-P-307) verminderde diclofenac-gel snel en effectief de pijn. Twee dagen na het begin van de behandeling ondervonden patiënten die werden behandeld met diclofenac-gel een vermindering van 32 mm in Pain of Movement (POM), terwijl POM in de placebogroep slechts met 18 mm was verminderd ($p < 0,0001$). Vier dagen na aanvang van de behandeling nam POM, de belangrijkste parameter die werd beoordeeld, af met 49 mm op een 100 mm visueel analoge schaal (VAS) bij patiënten die diclofenac-gel gebruikten, vergeleken met een afname van 25 mm die werd waargenomen in de placebogroep. Diclofenac-gel vertoonde een statistisch significant betere werkzaamheid in vergelijking met placebo ($p < 0,0001$). Diclofenac-gel is ook effectief gebleken in het behandelen van ontstekingen. Zeven dagen na aanvang van de behandeling was het gemiddelde verschil tussen ontstoken en contralaterale enkels 0,3 cm voor de diclofenac-gel en 0,9 cm voor de placebo ($p < 0,0001$).

Aanvullend bewijs voor de werkzaamheid van diclofenac-gel wordt aangetoond door het feit dat de mediane tijd tot een 50 % vermindering van POM 4 dagen was na aanvang van de behandeling in de diclofenac-gel groep, versus 8 dagen na aanvang van de behandeling in de placebogroep ($p < 0,0001$). Daarom wordt aangenomen dat behandeling met diclofenac-gel de genezing met 4 dagen versnelt.

In een post-hoc analyse, de totale populatie van patiënten met graad I of II enkelverstuiking was gerangschikt boven of onder een POM referentie score van 80 mm op een VAS en de betere werkzaamheid was bestudeerd in elke subgroep. Vier dagen na de start van de behandeling, was diclofenac-gel significant beter dan de placebo in het reduceren van de POM, beide in patiënten met basislijn pijn ≥ 80 mm (diclofenac-gel 56,4 mm; placebo 27,2 mm; $p < 0,0001$) en patiënten met

basislijn pijn < 80 mm (diclofenac-gel 44 mm; placebo 25 mm; $p < 0,0001$) bij het werkzaamheidseindpunt.

Diclofenac-gel verlicht de gewrichtspijn veroorzaakt door exacerbatie van osteo-artrose van de knie of van de vingers. Bij deze indicatie wordt het effect van diclofenac-gel gedurende de eerste week van de behandeling geleidelijk opgebouwd. De werkzaamheid van lange termijn behandeling is niet aangetoond voor een periode langer dan 3 weken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De hoeveelheid diclofenac die wordt geabsorbeerd door de huid is proportioneel aan de grootte van het behandelde gebied en is afhankelijk van zowel de totale aangebrachte dosering en de mate van hydratatie van de huid. Na topische toediening op ongeveer 400 cm² huid (2 toedieningen per dag) was de mate van systemische blootstelling, zoals bepaald door de plasmaconcentratie van diclofenac-gel, equivalent aan diethylamine gel 11,6 mg/g (4 applicaties per dag). De relatieve bio-beschikbaarheid van diclofenac (AUC-ratio) voor diclofenac-gel versus diclofenac-tabletten was 4,5 % op dag 7 (voor een equivalente natriumdiclofenac dosering). De absorptie werd niet gewijzigd door een vocht- en luchtdoorlatend verband.

Distributie

Diclofenac-concentraties werden gemeten in het plasma, synoviale weefsels en synoviale vloeistof na topische toediening van diclofenac-gel op de knie en het polsgewricht. De maximale plasmaconcentraties zijn ongeveer 100 maal lager dan na orale toediening van dezelfde hoeveelheid diclofenac. 99,7 % van diclofenac wordt gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk aan albumine (99,4 %).

Diclofenac stapelt zich op in de huid, welke als reservoir fungeert en vanwaar een onafgebroken afgifte naar de onderliggende weefsels plaatsvindt. Vandaar verspreidt diclofenac zich bij voorkeur en houdt het eerder stand in diep ontstoken weefsels, zoals een gewricht, dan in het bloed. Diclofenac wordt teruggevonden in concentraties 20 x hoger dan in het plasma.

Biotransformatie

Het metabolisme van diclofenac omvat enkelvoudige en meervoudige hydroxylatiestappen gevolgd door glucuronidatie en gedeeltelijke glucuronidatie van het intacte molecuul, resulterend in verschillende fenolmetabolieten, waarvan de meeste worden omgezet in glucuronideconjugaten. Twee van de fenolmetabolieten zijn biologisch actief, alhoewel veel minder dan diclofenac.

Eliminatie

De totale systemische klaring van diclofenac uit het plasma is 263 + 56 ml/min. De terminale plasma halfwaardetijd is 1-2 uur. Vier van de metabolieten, waaronder de twee actieve, hebben ook een korte plasmahalfwaardetijd van 1-3 uur. Eén metaboliet, 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac, heeft een langere halfwaardetijd maar is vrijwel inactief. Diclofenac en zijn metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen opstapeling te verwachten van diclofenac en zijn metabolieten bij patiënten met nieraandoeningen. Bij patiënten met chronische hepatitis of niet-gedecompenseerde cirrose, zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac dezelfde als bij patiënten zonder leveraandoening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens over diclofenac, op basis van conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, mutageniciteit en carcinogene studies, tonen geen bijzondere gevaren aan voor de mens bij de gebruikte therapeutische dosering.

Geen teratogene effecten werden waargenomen bij muizen, ratten en konijnen. Toxische systemische doses bij ratten werden geassocieerd met dystocie, verlengde zwangerschap, verminderd foetaal gewicht en groei, en verminderde foetale overleving. Een bekend effect van de inhibitie van de prostaglandinesynthese is de sluiting van de ductus arteriosus.

Diclofenac-gel veroorzaakte lichte huidirritatie bij konijnen (roodheid en droge huid) en toonde een gering potentieel voor huidsensitisatie bij cavia's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleen glycol (E1520)

Isopropylalcohol

Carbomeer (C980)

Diethylamine

Oleylalcohol

Vloeibare paraffine (E905a)

Cocoylcaprylocapraat

Macrogolcetostearylether

Butylhydroxytolueen (E321)

Gezuiverd water

Lavender care 57 (bevat benzylalcohol, citral, hydroxycitronellol, limoneen, methyleugenol)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 18 maanden

Na opening: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met opvouwbare aluminium tube met intern een epoxy fenol laag verzegeld met een aluminium membraan en voorzien van een witte polyethyleen schroefdop. De dop heeft een passend gevormde punt op de top, gemaakt om het membraan bij het eerste gebruik te doorboren.

Elke tube is gevuld met 100 g van het geneesmiddel en verpakt in een kartonnen doos verzegeld van de patiëntenbijsluiters.

Doos met een aluminium gelamineerde tube (polyethyleen /aluminium/ polyethyleen), afgesloten met een aluminium membraan en voorzien van een witte polypropyleen schroefdop.

Elke tube is gevuld met 50g, 100 g of 150 g van het geneesmiddel en verpakt in een kartonnen doos verzegeld van de patiëntenbijsluiters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Denemarken

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 136096

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 februari 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST