1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

- Diclofenacnatrium Aurobindo 25 mg, maagsapresistente tabletten.
- Diclofenacnatrium Aurobindo 50 mg, maagsapresistente tabletten.
- Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.
- Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.
- Diclofenacnatrium Aurobindo 25 mg, zetpillen.
- Diclofenacnatrium Aurobindo 50 mg, zetpillen.
- Diclofenacnatrium Aurobindo 100 mg, zetpillen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diclofenacnatrium Aurobindo 25 en 50 mg, maagsapresistente tabletten bevatten per maagsapresistente tablet 25 mg of 50 mg diclofenacnatrium.
Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 75 en 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte bevatten per tablet met gereguleerde afgifte 75 mg of 100 mg diclofenacnatrium.
Diclofenacnatrium Aurobindo 25, 50 en 100 mg zetpillen bevatten per zetpil 25 mg, 50 mg of 100 mg diclofenacnatrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Maagsapresistente tabletten 25 mg en 50 mg
  25 mg: gele omhulde tablet met de inscriptie ‘D25’
  50 mg: bruine omhulde tablet met de inscriptie ‘D50’.
- Tabletten met gereguleerde afgifte 75 mg en 100 mg
  Alle sterktes: oudroze, ronde, biconvexe, film omhulde tablet zonder inscriptie.
- Zetpillen 25 mg, 50 mg en 100 mg.
  Alle sterktes: witte tot ivoorkleurige, homogene zetpillen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diclofenac is bij volwassenen geïndiceerd voor:
- Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: 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.
- Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 75 mg en 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte zijn niet geschikt voor acute indicaties of wanneer snelle pijnstilling gewenst is.

Diclofenac zetpillen en tabletten van 25 mg zijn bij kinderen geïndiceerd voor:
Symptomatische, kort-durende behandeling van

- pijn gerelateerd aan ontstekingen door infectie van oor, neus of keel, b.v. pharyngotonsillitis, otitis (ENT). In lijn met de algemene therapeutische principes, moet de onderliggende ziekte behandeld worden met anti-infectieve basis therapie, zoals therapeutisch aangewezen. Enkel koorts zonder ontstekingscomponent is geen indicatie.
- acute post-operatieve pijn na kleine chirurgische ingrepen (POP).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Ter vermijding van nachtelijke pijn en ochtendstijfheid kan een gecombineerde behandeling plaatsvinden met Diclofenacnatrium Aurobindo tabletten overdag en een zetpil of een Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 75 mg of 100 mg tablet die voor het slapen gaan wordt toegediend (tot een maximum van samen 150 mg per etmaal).

De dagdosis wordt meestal over 2 à 3 porties verdeeld. De gebruikelijke dosering van Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 75 mg en 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte, is echter éénmaal daags. Zo nodig kan de dosis verhoogd worden tot 150 mg per dag door 2 tabletten van 75 mg toe te dienen of door naast een tablet van 100 mg maagsapresistente tabletten of zetpillen van 25 of 50 mg toe te dienen.

De maagsapresistente tabletten en de tabletten met gereguleerde afgifte mogen niet worden gedeeld of gekauwd. De tabletten moeten zonder te kauwen met vloeistof heel doorgeslikt worden, bij voorkeur vóór de maaltijd.

Kinderen
Zowel Diclofenacnatrium Aurobindo tabletten van 50 mg en Retard tabletten van 75 mg en 100 mg als de zetpillen van 50 mg en 100 mg zijn niet geschikt voor toepassing bij kinderen. Diclofenacnatrium Aurobindo tabletten van 25 mg en Diclofenacnatrium Aurobindo zetpillen van 25 mg zijn wel geschikt voor kinderen. De aanbevolen dagelijkse dosis van de tabletten en zetpillen is 1,5-2 mg per kg lichaamsgewicht per 24 uur, verdeeld over drie of vier afzonderlijke doseringen.

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

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

Acute jichtaanval
150 mg per dag gedurende 1-3 dagen, daarna de dosis verminderen op geleide van de klachten.

Periarthritis humeroscapularis
Afhankelijk van de ernst van de pijn bedraagt de aanvangsdosis meestal 150 mg per dag. Daarna vermindert men de dosis op geleide van de klachten.

Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling
De aanvangsdosis bedraagt als regel 150 mg per dag. Daarna wordt de dosis verminderd op geleide van de klachten.

Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe
Bij primaire dysmenorroe (patiënten van 12 jaar en ouder) dient de dosis individueel te worden vastgesteld. Deze varieert in het algemeen van 50-150 mg per dag. De aanvangsdosis bedraagt 50-100 mg. De dosis kan bij latere menstruele cycli zo nodig verhoogd worden tot maximaal 200 mg per dag. De behandeling moet worden begonnen zodra zich de eerste symptomen voordoen en moet, afhankelijk van de intensiteit van de symptomen, enige dagen worden voortgezet.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met actieve gastro-intestinale zweren, bloedingen of perforaties.
- Het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik.
- Actief, of eerder herhaaldelijk optredend maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- In het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig lever- of nierfalen (zie rubriek 4.4)
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's, dient diclofenac niet te worden gebruikt bij patiënten bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's een astma-aanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden zijn.
- De zetpillen niet gebruiken bij proctitis.
- Patiënten met bloedingen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik van de laagste effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode, nodig om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Het gelijktijdig gebruik van Diclofenacnatrium met systemische NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers, dient te worden vermeden vanwege het gebrek aan bewijs voor een synergistisch effect en de mogelijkheid van het optreden van additionele bijwerkingen.

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

Zoals ook geldt voor andere NSAID's kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties optreden, met inbegrip van anafylactische/anafylactoïde reacties, ook zonder dat de patiënt eerder met het geneesmiddel in contact is geweest. Overgevoeligheidsreacties kunnen ook leiden tot Kounis-

syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op diclofenac.
Zoals ook geldt voor andere NSAID's, kan diclofenac op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de symptomen van een infectie maskeren,

Diclofenac maagsapresistente tabletten bevatten lactose.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Diclofenac tabletten met gereguleerde afgifte bevatten sacharose.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Gastro-intestinale effecten
Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld voor alle NSAID's, inclusief diclofenac en kunnen optreden op ieder moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. In 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.

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.

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

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

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, dienen ieder ongewoon abdominaal symptoom te melden (in het bijzonder gastro-intestinale bloeding). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten, die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken, welke het risico op een ulceratie of bloeding kunnen vergroten, zoals systemische corticosteroïden, anticoagulantia, antitrombotica of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (zie rubriek 4.5).

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

Hepatische effecten
Nauwlettende medische controle is vereist wanneer diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien hun toestand kan verergeren.
Zoals bij andere NSAID’s kan de waarde van één of meer leverenzymen toenemen. Bij langere therapieduur met diclofenac is regelmatige controle van de leverfunctie als voorzorgsmaatregel aan te bevelen. Indien er abnormale uitkomsten van de leverfunctietesten blijven bestaan of slechter worden, als zich klinische tekenen of symptomen ontwikkelen die wijzen op een leverziekte of als er andere verschijnselen optreden (bijvoorbeeld eosinofilie, rash, enz.), dient de behandeling met diclofenac te worden gestaakt. Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden bij 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, inclusief diclofenac, is er bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bij ouderen, bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met diuretica of geneesmiddelen die een significante invloed hebben op de nierfunctie en patiënten met substantieel extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijvoorbeeld voor of na grote chirurgische ingrepen (zie rubriek 4.3). In zulke gevallen moet de nierfunctie van de met diclofenac behandelde patiënten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd. Na staking van de therapie treedt als regel herstel op van de toestand vóór de behandeling.

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

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
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.

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

Hematologische effecten
Zoals ook bij andere NSAID’s, wordt bij langdurige behandeling met diclofenac controle van het bloedbeeld aanbevolen.

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

Preëxistent astma
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 bij deze patiënten geadviseerd (gereedheid bij noodgeval). Dit is ook van toepassing op patiënten die allergisch zijn voor andere middelen, bijvoorbeeld met huidreacties, pruritus of urticaria.

Diclofenacnatrium Aurobindo bevat natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet/zetpil, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Diuretica en antihypertensiva
Zoals ook bij andere NSAID's, kan bij gelijktijdig gebruik van diclofenac en diuretica of antihypertensiva (b.v. beta-blokkers, angeotensin converting enzyme (ACE) remmers) het antihypertensieve effect van deze middelen verminderen. Daarom dient deze combinatie met voorzichtigheid te worden toegepast en dient de bloeddruk van patiënten, in het bijzonder ouderen, periodiek te worden gecontroleerd.
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, met name voor diuretica en ACE-remmers vanwege het toegenomen risico op nefrotoxiciteit. Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen kan tot verhoogde kaliumconcentraties in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt, die gehaltes regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4).

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

Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers:
Voorzichtigheid is geboden, aangezien gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen . Hoewel klinische onderzoeken er niet op lijken te wijzen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die

gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)
Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's en SSRI's kan het risico op gastro-intestinale bloedingen vergroten (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica
Klinische studies hebben aangetoond, dat diclofenac samen met orale antidiabetica kan worden toegepast zonder hun klinische effect te beïnvloeden. Er zijn echter incidentele meldingen, dat er bij gelijktijdige behandeling met diclofenac hetzij hyper- of hypoglykemische effecten optraden, die een wijziging van de dosis van de antidiabetica nodig maakten. Daarom wordt controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij gelijktijdige behandeling.

Methotrexaat
Diclofenac kan de tubulaire renale klaring van methotrexaat remmen met het risico op verhoogde methotrexaatblootstelling. Voorzichtigheid is geboden, wanneer 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.

Ciclosporine
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.

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

Fenytoine
Bij gelijktijdig gebruik van fenytoine en diclofenac, wordt controle van de fenytoine plasma concentratie aanbevolen, vanwege een verwachte toename van fenytoine.

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.

Krachtige CYP2C9 remmers
Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van diclofenac met krachtige CYP2C9 remmers (zoals sulfinpyrazon en voriconazol), dit kan resulteren in een significante toename in piek plasma concentratie van diclofenac door remming van het diclofenac metabolisme.

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

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandine synthese remmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

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

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

Borstvoeding
Zoals andere NSAID's wordt diclofenac in kleine concentratie uitgescheiden in de moedermelk. Diclofenac mag niet gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding om ongewenste effecten bij de zuigeling 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 onvruchtbaarheidonderzoeken 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 diclofenac visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, somnolentie of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel ervaren, moeten er van afzien een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van volgende conventie:
zeer vaak (≥ 1/10);
vaak (≥ 1/100, < 1/10);
soms (≥ 1/1000, < 1/100);
zelden (≥1/10 000, <1/1000);
zeer zelden (<1/10 000);
onbekend: kan uit de beschikbare gegevens niet worden afgeleid.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij kort of langdurig gebruik.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
zeer zelden trombocytopenie, leukopenie, anemie (inclusief hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen
zelden overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde systemische reacties (inclusief hypotensie en shock).
zeer zelden angioneurotische oedeem (inclusief gezichtsoedeem).

Psychische stoornissen
zeer zelden desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen.

Zenuwstelselaandoeningen
vaak hoofdpijn, duizeligheid
zelden somnolentie.
zeer zelden paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, bezorgdheid, 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 palpitatie, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.
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, flatulentie, anorexie
zelden gastritis, gastro-intestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastro-intestinale zweer (met of zonder bloeding of perforatie).
zeer zelden colitis (inclusief hemorragische colitis en excacerbatie van colitis ulcerosa of van de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis (inclusief ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale afwijking, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.
Niet bekend ischemische colitis

Lever- en galaandoeningen
vaak verhoging van transaminases .
zelden hepatitis, geelzucht, leverafwijking.
zeer zelden fulminante hepatitis, hepatische necrosis, leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen
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, allergische purpura, pruritus.
Niet bekend: fixed-drugeruptie, gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
vaak toedieningsplaats irritatie (bij zetpillen).
zelden oedeem

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 symptomenbeeld 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, waaronder diclofenac, bestaat uit ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling. Ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling dienen te worden gegeven bij complicaties als hypotensie, nierfalen, convulsies, gastro-intestinale afwijking en ademhalingsdepressie.

Specifieke therapieën, zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie zijn vermoedelijk van geen nut voor de eliminatie van NSAID's, inclusief diclofenac, ten gevolge van de hoge proteïnebinding en het intensieve metabolisme van deze geneesmiddelen.

Er kan worden overwogen geactiveerde kool te geven na inname van een potentieel toxische overdosering en maaglediging (bijvoorbeeld braken, maagspoelen) na inname van een potentieel levensbedreigende overdosering. Deze informatie is niet van toepassing op zetpillen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Diclofenacnatrium Aurobindo bevat de prostaglandinesynthetase-remmende stof diclofenacnatrium. Dit is een fenylazijnzuurderivaat met antiflogistische, antipyretische en analgetische eigenschappen. Een belangrijk deel van het werkingsmechanisme wordt toegeschreven aan de (experimenteel bewezen) remming van de biosynthese van prostaglandinen. Prostaglandinen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van ontstekingen, pijn en koorts. De ontstekingsremmende en pijnstillende eigenschappen van Diclofenacnatrium Aurobindo 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 Aurobindo een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van ontsteking en zwelling. Bovendien hebben klinische onderzoekingen aangetoond, dat Diclofenacnatrium Aurobindo de intensiteit van bloeding en pijn bij primaire dysmenorroe vermindert.
De werkzame stof wordt door de Diclofenacnatrium Aurobindo Retard tabletten gereguleerd afgegeven. Hierdoor wordt de werking van de tablet verlengd. Diclofenacnatrium Aurobindo Retard tabletten à 75 mg of 100 mg behoeven slechts éénmaal per dag te worden ingenomen, waardoor de behandeling gemakkelijker wordt.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Diclofenac wordt uit de maagsapresistente tabletten na de passage door de maag snel en volledig geabsorbeerd. Als de maagsapresistente tablet tijdens of na een maaltijd wordt ingenomen, vindt de passage door de maag langzamer plaats dan na inname op de nuchtere maag; de hoeveelheid werkzame stof, die geabsorbeerd wordt, verandert echter niet. Een tot vier uur na inname van een maagsapresistente

tablet à 50 mg wordt een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 1,5 µg/ml (5 micromol/liter) bereikt.

Diclofenac wordt uit de Diclofenacnatrium Aurobindo Retard tabletten à 75 mg of 100 mg volledig geabsorbeerd. Als gevolg van de vertraagde afgifte van de werkzame stof zijn de maximale plasmaconcentraties lager dan die welke na toediening van de conventionele doseringsvormen verkregen worden. Daar staat tegenover, dat die concentraties nog uren na het bereiken van de piek-waarden meetbaar zijn. De gemiddelde waarde van de plasmaconcentratie van 0,43 µg/ml (1,35 µmol/l) wordt gemiddeld ongeveer 5 uur na het innemen van een retard tablet à 100 mg bereikt. De grootte van de plasmaconcentratie is recht evenredig aan de dosis.

Een half tot twee uur na toediening van een Diclofenacnatrium Aurobindo zetpil à 50 mg wordt een maximale plasmaconcentratie bereikt.

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

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

Diclofenac wordt voor 99,7% aan serumeiwit gebonden. De totale plasmaklaring van diclofenac is 263 ± 56 ml/min. (gemiddelde waarde + of - standaarddeviatie). De terminale halfwaardetijd bedraagt 1 tot 2 uur.

Het farmacokinetische gedrag van diclofenac blijft ook bij herhaalde toedieningen onveranderd. Er staat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden.
Diclofenac gaat over in de synoviale vloeistof, waar 2 tot 4 uur nadat de hoogste plasmaconcentraties bereikt zijn, maximale waarden worden gemeten. De schijnbare halfwaardetijd voor de eliminatie uit de synoviale vloeistof is 3 tot 6 uur. Reeds 4 tot 6 uur na de toediening zijn de concentraties van de werkzame stof daardoor in de synoviale vloeistof hoger dan in het plasma en zij blijven hoger tot 12 uur na de toediening.

De biotransformatie van diclofenac vindt ten dele plaats door binding van het intacte molecuul aan glucuronzuur, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering, gevolgd door binding aan glucuronzuur. Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt in de urine van zulke, uit de twee genoemde processen ontstane, metabolieten uitgescheiden; minder dan 1% wordt uitgescheiden als onveranderde werkzame stof. De rest van de toegediende dosis wordt als metabolieten met de gal in de faeces uitgescheiden.

Invloed van ziekte en leeftijd op de farmacokinetiek
Onderzoekingen met enkelvoudige intraveneuze dosis van 50 mg $_{14}$C-diclofenac bij 4 patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie (kreatinineklaring 3 tot 42 ml/min.) toonden aan, dat de aanvangswaarden van de radio-activiteit in het plasma van dezelfde orde van grootte waren als die van personen met een normale nierfunctie. De biologische beschikbaarheid was alleen bij patiënten met een kreatinineklaring van slechts 3 ml/min. duidelijk vergroot. De vertraging van de eliminatie trad hoofdzakelijk op bij de conjugaten van diclofenac en van zijn primaire metabolieten.

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

Bij ernstige nierinsufficiëntie kunnen de steady state concentraties van alle metabolieten van diclofenac bij elkaar bij een dosering van tweemaal daags 50 mg viermaal zo hoog worden als bij personen met een normale nierfunctie. Daar staat echter tegenover, dat die metabolieten voor een groot deel als farmacologisch weinig actieve conjugaten aanwezig zijn en dat de renale klaring gecompenseerd wordt door extra-klaring van moederstof en metabolieten via de gal. Ook bij verminderde leverfunctie (chronische hepatitis, levercirrose zonder portale decompensatie) kunnen de kinetiek en het metabolisme van diclofenac dezelfde zijn als die van patiënten met een gezonde lever. Bij ernstige leverfunctiestoornissen is een nadelig effect op kinetiek en metabolisme niet uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Diclofenacnatrium Aurobindo *25 mg en 50 mg, maagsapresistente tabletten:*
Maïszetmeel, lactose, natriumzetmeelglycolaat, voorverstijfd zetmeel, cellulose (E 460), magnesiumstearaat (E 470b), talk (E 553b), macrogol 6000, methylacrylzure ethylacrylaat copolymeer, dimeticon, polysorbaat 80, sorbinezuur (E 200), titaandioxide (E 171), ijzeroxide geel (E 172), ijzeroxide rood (E172) (alleen 50 mg).

Diclofenacnatrium Aurobindo *Retard 75 mg en 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte:*
Sacharose, cetylalcohol, watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E572), polyvidon, rood ijzer-oxide (E 172), titaandioxide (E 171), methylhydroxypropylcellulose, polysorbaat 80 (E 433) en talk (E 553b).

Diclofenacnatrium Aurobindo *25 mg, 50 mg en 100 mg, zetpillen:*
Hard vet.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen bekend.

6.3 Houdbaarheid

- Diclofenacnatrium Aurobindo 25 mg en 50 mg, maagsapresistente tabletten: 5 jaar.
- Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 75 en 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: 5 jaar
- Diclofenacnatrium Aurobindo 25 mg, 50 mg en 100 mg, zetpillen: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 ºC, in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Diclofenacnatrium Aurobindo 25 mg, maagsapresistente tabletten: doosje met 30 tabletten (3 strips (PVC-PVDC/Al) à 10 tabletten) en flacon (HDPE of PE) à 100 tabletten.
- Diclofenacnatrium Aurobindo 50 mg, maagsapresistente tabletten: doosje met 30 of 90 tabletten (3 of 9 strips (PVC-PVDC/Al) à 10 tabletten) en flacon (HDPE of PE) à 100 tabletten.
- Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 75 mg en 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: doosje met 30 tabletten (3 strips Al/PVC à 10 tabletten) en flacon (PP met PE-deksel) à 100 tabletten (alleen voor de 100 mg).
- Diclofenacnatrium Aurobindo 25 mg, 50 mg en 100 mg, zetpillen: doosje met 10 zetpillen (2 strips PE/PVC à 5 zetpillen).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V. Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- RVG 16273 Diclofenacnatrium Aurobindo 25 mg, maagsapresistente tabletten
- RVG 16274 Diclofenacnatrium Aurobindo 50 mg, maagsapresistente tabletten
- RVG 22690 Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
- RVG 16275 Diclofenacnatrium Aurobindo Retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
- RVG 16276 Diclofenacnatrium Aurobindo 25 mg, zetpillen
- RVG 16277 Diclofenacnatrium Aurobindo 50 mg, zetpillen
- RVG 16278 Diclofenacnatrium Aurobindo 100 mg, zetpillen

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 1994
Datum van laatste hernieuwing: 18 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.4 en 4.8: 2 oktober 2025