

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Diclofenac Na CF 25 mg</i> , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
<i>Diclofenac Na CF 50 mg</i> , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten
Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten

Elke tablet bevat 25 mg diclofenacnatrium.

Hulpstof met bekend effect: 25 mg lactosemonohydraat per tablet.

Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten

Elke tablet bevat 50 mg diclofenacnatrium.

Hulpstof met bekend effect: 40 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten.

Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten

Lichtbruine, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 6 mm.

Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten

Oranjebruine, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: chronisch polyarthritis, juveniele chronisch polyarthritis, artrosen met inbegrip van spondylartrosen.

Periarthritis humeroscapularis.

Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling, tengevolge van tandheelkundige of orthopedische chirurgie.

Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe.

Met koorts gepaard gaande ziekten, speciaal voor kortstondig gebruik als adjuvans bij de chemo-therapie bij infectieziekten.

Diclofenac tabletten kunnen ook bij een acute jichtaanval worden toegepast als voortzetting van de therapie met intramusculair toegediend diclofenac.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

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).

De dagdosis wordt meestal over 2 à 3 porties verdeeld.

Ter vermijding van nachtelijke pijn en ochtendstijfheid kan een gecombineerde behandeling plaatsvinden met Diclofenac Na CF tabletten overdag en een Diclofenac Na zetpil, die voor het slapengaan wordt toegediend (tot een maximum van samen 150 mg).

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

Diclofenac tabletten van 50 mg zijn niet geschikt voor toepassing bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Reumatoïde arthritis

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

Voor de behandeling van juveniele reumatoïde arthritis wordt een dosering van 1½ - 2 mg per kg lichaamsgewicht per dag - verdeeld over 2 à 3 porties - aanbevolen.

Gezien de sterkte is Diclofenac Na CF 50 mg slechts toepasbaar bij kinderen ouder dan 12 jaar.

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.

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, eventueel als i.m. injectie.

Daarna vermindert men de dosis op geleide van de klachten.

Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe

Bij primaire dysmenorroe dient de dosis individueel te worden vastgesteld. Deze varieert in het algemeen van 50 tot 150 mg per dag.

De 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.

Met koorts gepaard gaande ziekten, speciaal voor kortstondig gebruik als adjuvans bij de chemotherapie bij infectieziekten

Er wordt een lage dosis aanbevolen, namelijk 0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag voor volwassenen - verdeeld over 2 à 3 porties. Diclofenac tabletten zijn niet geschikt voor toepassing bij koorts bij kinderen.

Diclofenac tabletten zijn niet geschikt als initiële behandeling bij een acute jichtaanval. Zij kunnen echter wel worden toegepast bij voortzetting van een initieel aangevangen therapie met intramusculaire injectie met diclofenac.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve maag- of darmzweer, -bloeding of -perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastrointestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAID-behandeling.
- Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of -bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig lever- of nierfalen (zie rubriek 4.4).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's is diclofenac gecontraïndiceerd bij patiënten bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's een astma-aanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden is.
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- Patiënten met bloeddyscrasieën.
- Patiënten met beenmergdepressie.
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en de subrubrieken *gastrointestinale effecten* en *cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten* hieronder).

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

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen. Het wordt vooral aanbevolen om bij jongere oudere patiënten of ouderen met een laag lichaamsgewicht 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. Overgevoelighedsreacties 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 Na CF op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van infecties maskeren.

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

Het gebruik van Diclofenac Na CF kan, net als ieder ander geneesmiddel waarvan bekend is dat het de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remt, de fertiliteit verminderen en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen in verwachting te raken. Bij vrouwen die problemen hebben met het in

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

verwachting raken of die onderzocht worden vanwege infertiliteit, dient beëindiging van de behandeling met Diclofenac Na CF overwogen te worden.

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

Gastrointestinale effecten

Gastrointestinale bloedingen, ulceraties of perforaties die fataal kunnen zijn, zijn gemeld voor alle NSAID's, waaronder diclofenac, en kunnen optreden op ieder moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastrointestinale voorvallen. Over het algemeen zijn bij oudere patiënten de gevolgen ernstiger. Indien bij de behandeling met diclofenac gastrointestinale bloedingen of ulceraties optreden, moet de medicatie gestaakt worden.

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

Om het risico op gastrointestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder wanneer er complicaties als bloedingen of perforaties zijn opgetreden en bij ouderen, dient de behandeling te worden gestart en gecontinueerd met de laagste effectieve dosis.

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.

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 gastrointestinale risico waarschijnlijk vergroten.

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

NSAID's moeten voorzichtig worden gegeven aan patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Hepatische effecten

Nauwlettende medische controle is vereist wanneer diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien hun toestand kan verergeren.

Zoals bij andere NSAID's, waaronder diclofenac, kan de waarde van één of meer leverenzymen toenemen. Bij langere behandeling met diclofenac is regelmatige controle van de leverfunctie als voorzorgsmaatregel aan te bevelen. Indien er abnormale uitkomsten van de leverfunctietesten blijven bestaan of als de resultaten slechter worden, als zich klinische tekenen of symptomen ontwikkelen die wijzen op een leverziekte of als er andere verschijnselen optreden (bijv. eosinofilie, uitslag, enz.), dient de

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

behandeling met diclofenac te worden gestaakt. Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden bij het gebruik van diclofenac.

Bij patiënten met hepatische porfyrie mag diclofenac slechts met voorzichtigheid worden toegepast, omdat het een aanval van acute porfyrie kan uitlokken.

Renale effecten

Aangezien vochtretentie en oedeem gemeld zijn in relatie tot NSAID-gebruik, waaronder diclofenac, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bij ouderen en bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met diuretica of geneesmiddelen die een significante invloed hebben op de nierfunctie. Dit geldt ook voor patiënten met substantieel extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijvoorbeeld in de peri- of postoperatieve fase van grote chirurgische ingrepen. In zulke gevallen moet de nierfunctie van de met diclofenac behandelde patiënten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd. Na staking van de therapie treedt meestal herstel op van de toestand vóór de behandeling.

Als NSAID's, waaronder Diclofenac Na CF, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptor-antagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (zie rubriek 4.5).

Effecten op de huid

Ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, 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 Na CF dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalaesies of bij enig ander teken van overgevoeligheid. In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van NSAID's te vermijden indien sprake is van varicella.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met 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.

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie moeten nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd 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 trombocytenuitstrooming remmen en de bloedingstijd verlengen. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Pre-existent 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 geadviseerd bij deze patiënten (gereedheid bij noodgeval). Dit is ook van toepassing op patiënten die allergisch zijn voor andere middelen, bijv. met huidreacties, pruritus of urticaria.

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, 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 lithiumserumconcentratie wordt aanbevolen.

Digoxine

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

Diuretica en antihypertensiva

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen de werking van diuretica en antihypertensiva verminderen. Daarom dient deze combinatie met voorzichtigheid te worden toegepast en dient de bloeddruk van patiënten en in het bijzonder ouderen periodiek te worden gecontroleerd. Als NSAID's, waaronder diclofenac, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen (dat gewoonlijk reversibel is), bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (bijvoorbeeld ouderen of gedehydrateerde patiënten). Daarom dient deze combinatie met voorzorg te worden gegeven, vooral aan ouderen. Patiënten dienen voldoende te worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie dient in overweging te worden genomen na het starten van gelijktijdige behandeling en geregeld daarna. Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen kan tot verhoogde kaliumconcentraties in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt die gehalten regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4).

Andere NSAID's en corticosteroïden

Gelijktijdige toediening van diclofenac met andere systemische NSAID's of corticosteroïden kan de frequentie van gastrointestinale bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur verlaagt de plasmaconcentratie van diclofenac, zonder van invloed te zijn op het klinisch effect.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's, waaronder diclofenac, en SSRI's kan het risico op gastrointestinale bloedingen vergroten (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica

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

Methotrexaat

Diclofenac kan de tubulaire renale klaring van methotrexaat remmen met het risico op verhoogde methotrexaatblootstelling. Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac minder dan 24 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. Bovendien is gemeld dat ciclosporine de plasmaconcentraties van diclofenac met 100% kan verhogen. Daarom dient diclofenac in een lagere dosering te worden gegeven dan die gebruikt zou worden bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken.

Chinolonen

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

Colestipol en colestyramine

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

Sterke CYP2C9 remmers

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

Fenytoïne

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

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 prostaglandinesyntheseremmers 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 prostaglandinesyntheseremmers in dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, waaronder cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hadden 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 diclofenac in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap 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 prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Het gebruik van diclofenac kan de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben bij het zwanger worden of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet onthouding van diclofenac overwogen worden.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Gastroïntestinaal

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastroïntestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastroïntestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting,

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruikmakend van volgende overeenkomst: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij diclofenac maagsapresistente tabletten en/of andere farmaceutische toedieningsvormen van diclofenac bij kort of langdurig gebruik.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie, leukopenie, anemie (waaronder hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (waaronder hypotensie en shock)

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem (waaronder gezichtsoedeem)

Psychische stoornissen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: slaperigheid

Zeer zelden: paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremoren, 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: palpitaties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct

Niet bekend: Kounis-syndroom

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypertensie, vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: astma (waaronder dyspneu)

Zeer zelden: pneumonitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, anorexia

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Zelden:	gastritis, gastro-intestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastro-intestinale ulcera (met of zonder bloeding of perforatie)
Zeer zelden:	colitis (waaronder hemorrhagische colitis en excacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis (inclusief ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale afwijking, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis
Niet bekend:	ischemische colitis

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:	uitslag
Zelden:	urticaria
Zeer zelden:	vorming van blaasjes, eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell'syndroom), exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura (waaronder allergische purpura), pruritus

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden:	acuut nierfalen, hematurie, proteinurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
--------------	--

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen

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 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 stoornissen en ademhalingsdepressie.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Er kan worden overwogen actieve kool te geven na inname van een potentieel toxische overdosering of de maag te legen (bijvoorbeeld braken, maagspoelen) na inname van een potentieel levensbedreigende overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische middelen, azijnzuurderivaten en verwante verbindingen, ATC-code: M01A B05.

Diclofenac 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 diclofenac komen bij reumatische ziekten klinisch tot uiting in een duidelijke verbetering van de functie.

Bij pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling brengt diclofenac een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van ontsteking en zwelling. Bovendien hebben klinische onderzoeken aangetoond, dat diclofenac intensiteit van bloeding en pijn bij primaire dysmenorroe vermindert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Diclofenac wordt uit de maagsapresistente tabletten na de passage goed geabsorbeerd.

Als de maagsapresistente tablet tijdens of na de maaltijd wordt ingenomen, vindt de passage door de maag langzamer plaats dan na innemen op de nuchtere maag; de hoeveelheid werkzame stof, die geresorbeerd wordt, verandert echter niet.

1 tot 4 uur na het innemen van een maagsapresistente tablet à 50 mg wordt een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 1½ microgram/ml (5 micromol/liter) bereikt.

De grootte van de plasmaconcentratie is recht evenredig aan de dosis.

0,5 - 2 uur na de toediening van een 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 naar parenterale toediening van een even grote dosis.

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

Bij jongere kinderen moet op hogere spiegels worden gerekend.

Diclofenac wordt voor 99,7% aan serumproteïnen gebonden.

De plasmaklaring van diclofenac is 263 ± 56 ml/min. (gemiddelde waarde + of - standaarddeviatie).

De terminale halfwaardetijd bedraagt 1 tot 2 uren.

Het farmacokinetische gedrag van diclofenac blijft ook bij herhaalde toedieningen onveranderd.

Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden.

Diclofenac gaat in de synoviale vloeistof over, waar 2 tot 4 uren nadat de hoogste plasmaconcentraties bereikt zijn, maximale waarden worden gemeten.

De schijnbare halfwaardetijd voor de eliminatie uit de synoviale vloeistof is 3 tot 6 uren.

Reeds 4 tot 6 uren 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 uren na 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt in de urine in de vorm van zulke, uit de twee genoemde processen ontstane, metabolieten uitgescheiden: minder dan 1% wordt uitgescheiden als onveranderde werkzame stof.

De rest van de toegediende dosis wordt als metabolieten met de gal in de faeces uitgescheiden.

Invloed van ziekte en leeftijd op de farmacokinetiek

Onderzoekingen met enkelvoudige intraveneuze doses van 50 mg ¹⁴C-diclofenac bij 4 patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie (creatinineklaring 3 tot 42 ml/min.) toonden aan, dat de aanvangswaarden van de radioactiviteit 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 creatinineklaring 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 in geval 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 (chronisch 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 echter niet uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Diclofenac Na CF 25 mg en Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten bevatten de volgende hulpstoffen:

Maïszetmeel, cellulose, lactose, polyvidone, magnesiumstearaat, polymethylmethacrylaat, O-acetyltriethylcitraat, hydroxypropylmethylcellulose, talk, titaniumdioxide (E 171), ijzeroxide rood en geel (E 172), polyethyleenglycol 400 en 6000, siliciumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheidsdatum is op de verpakking aangegeven met "Niet te gebruiken na" of "Exp.".

De bewaartermijn voor de maagsapresistente tabletten is 3 jaar.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17257	
Diclofenac Na CF 50 mg , maagsapresistente tabletten	RVG 17258	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten: 30, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 500, 1000, 2000, 2500 of 5000 tabletten in PP-flacon met PE-deksel en 10 tabletten in PVC-AI of PVC/PVDC-AI blister, verpakt in veelvouden van 10 tabletten.

Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten: 30, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 500, 1000, 2000, 2500 of 5000 tabletten in PP-flacon met PE-deksel en 10 tabletten in PVC-AI of PVC/PVDC-AI blister, verpakt in veelvouden van 10 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 17257 Diclofenac Na CF 25 mg, maagsapresistente tabletten
RVG 17258 Diclofenac Na CF 50 mg, maagsapresistente tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 1996
Datum van verlenging van de vergunning: 29 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 17 oktober 2022

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW15562	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------	------------------	---------------------