

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Sandoz 50 mg maagsapresistente tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg natriumdiclofenac.

Hulpstof met bekend effect: bevat 30 mg lactose per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten

Bruingele, biconvexe filmomhulde tabletten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Inflammatoire en degeneratieve aandoeningen van het bewegingsstelsel:

Rheumatoïde polyarthritis, spondylarthritis ankylosans, acute inflammatoire opstoten van arthrose, pijnlijke symptomen van de wervelkolom;

Abarticulaire inflammatoire aandoeningen;

Acute jichtaanvallen;

Posttraumatische- en postoperatieve pijn, ontsteking en zwelling, b.v. na tandheelkundige ingreep of na orthopedische heekunde;

Gynaecologische pijnen en/of ontstekingen, b.v. primaire dysmenorree;

Een behandeling met Diclofenac Sandoz is symptomatisch of ondersteunend.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Als algemene aanbeveling geldt dat de dosering bij elke patiënt afzonderlijk moet worden aangepast en dat de laagste efficiënte dosering moet worden gegeven gedurende een zo kort mogelijke tijd.

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### Volwassenen en jongeren vanaf 14 jaar

In de regel bedraagt de aanvangsdosis 100 - 150 mg per dag. In lichtere gevallen en als onderhoudstherapie volstaan meestal 75 - 100 mg per dag. De dagdosis kan echter tot 150 mg verhoogd worden.

Bij gebruik van Diclofenac Sandoz tabletten moet in het algemeen de dagdosis verdeeld worden over 2 - 3 toedieningen.

### Speciale populaties

#### *Pediatrische patiënten*

Diclofenac Sandoz 50 mg maagsapresistente tabletten zijn niet geschikt voor kinderen.

#### *Geriatric (patiënten van 65 jaar en ouder)*

Oudere patiënten moeten behandeld worden met de laagst mogelijke effectieve dosering (zie rubriek 4.4).

#### *Bewezen cardiovasculaire ziekte of significante cardiovasculaire risicofactoren*

Een behandeling met diclofenac wordt doorgaans niet aanbevolen bij patiënten met een bewezen cardiovasculaire aandoening of ongecontroleerde hypertensie. Zo nodig, mogen patiënten met een bewezen cardiovasculaire ziekte, ongecontroleerde hypertensie of significante risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte met diclofenac worden behandeld, maar alleen na zorgvuldige evaluatie en alleen met doseringen  $\leq$  100 mg per dag indien behandeld gedurende meer dan 4 weken (zie rubriek 4.4).

#### *Nierinsufficiëntie*

Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen voor aanpassing van de dosering worden gegeven. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van diclofenac aan patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie*

Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen voor aanpassing van de dosering worden gegeven. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van diclofenac aan patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### **Wijze van toediening**

Diclofenac Sandoz 50 mg maagsapresistente tabletten worden zonder te kauwen in hun geheelingeslikt met vloeistof, bij voorkeur voor een maaltijd.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actief maag- of darmulcus, bloeding of perforatie (of een geschiedenis van twee of meer episodische ulceraties of bloedingen) (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Geschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforatie gerelateerd aan NSAID therapie (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig lever-, nier- of hartfalen (zie rubriek 4.4).
- Zoals andere NSAID's, is diclofenac ook gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's versneld kan leiden tot astma, angio-oedeem, urticaria of acute rinitis (d.w.z. door NSAID's veroorzaakte kruisreactiviteitsreacties) (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Patiënten met cerebrovasculaire bloedingen of andere actieve bloedingen of bloedstoornissen.
- Patiënten die lijden aan bloeddyscrasieën.
- Patiënten die lijden aan beenmergdepressie

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Algemeen

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagst effectieve dosering te gebruiken gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire effecten hieronder). Natriumdiclofenac moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met systemische lupus erythematosus of een gemengde bindweefselaandoening.

Het gebruik van natriumdiclofenac kan net als andere geneesmiddelen die het cyclooxygenase/de prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid verstoren en wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of bij wie onvruchtbaarheid wordt onderzocht, moet stopzetting van natriumdiclofenac worden overwogen.

Zoals met andere NSAID's kunnen in zeldzame gevallen ook allergische reacties waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties optreden met diclofenac zonder vroegere 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.

#### Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gerapporteerd met alle NSAID's met inbegrip van diclofenac en kunnen om het even wanneer tijdens de behandeling optreden met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale problemen. Doorgaans hebben ze ernstigere gevolgen bij ouderen. Als er een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die diclofenac krijgen, moet de behandeling worden gestaakt.

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Zoals met alle NSAID's is ook met diclofenac een nauwgezette medische supervisie vereist en is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van diclofenac aan patiënten met symptomen die wijzen op gastro-intestinale (GI) stoornissen, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8). Het risico op GI bloeding is hoger naarmate de dosering van het NSAID hoger is, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of perforatie en bij ouderen.

Om het risico op GI toxiciteit te verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of perforatie, en bij ouderen, moet men de behandeling starten en voortzetten met de laagste doeltreffende dosering.

Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. protonpompremmers of misoprostol) moet worden overwogen bij die patiënten en ook bij patiënten die tevens een lage dosis acetylsalicylzuur (ASZ)/aspirine moet innemen, of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico waarschijnlijk verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI toxiciteit, vooral ouderen, moeten ongewone abdominale symptomen (vooral GI bloeding) rapporteren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die concomitante geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur en selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5).

Nauwgezet medisch toezicht en voorzichtigheid zijn ook geboden bij patiënten met een colitis ulcerosa of ziekte van Crohn omdat hun toestand zou kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomoselek. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn geboden bij gebruik van diclofenac na gastro-intestinale chirurgie.

### Vooraf bestaand astma

Bij patiënten met astma, seizoengebonden allergische rinitis, zwelling van het neusslijmvlies (d.w.z. neuspoliepen), chronisch obstructief longlijden of chronische infecties van de luchtwegen (vooral indien in verband met symptomen van allergische rinitis) treden vaker reacties op NSAID's op zoals exacerbatie van het astma (zogenoemde intolerantie voor pijnstillers/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria dan bij andere patiënten. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij dergelijke patiënten (voorbereid zijn op een urgentie). Dat geldt ook voor patiënten die allergisch zijn voor andere stoffen, bv. met huidreacties, jeuk of urticaria.

### Huidreacties

Ernstige huidreacties, die soms fataal aflopen, zoals exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gerapporteerd in samenhang met het gebruik van NSAID's waaronder diclofenac (zie rubriek 4.8). Het risico op die reacties blijkt het hoogst te zijn in het begin van de behandeling. Meestal treedt de reactie op tijdens de eerste maand van de behandeling. Diclofenac moet worden stopgezet zodra er huiduitslag, slijmvliesletsels of andere tekenen van overgevoeligheid verschijnen.

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### Hepatische effecten

Een nauwgezette medische supervisie is vereist bij het voorschrijven van diclofenac aan patiënten met een verminderde leverfunctie, omdat hun toestand zou kunnen verergeren.

Zoals met andere NSAID's kunnen de waarden van één of meer leverenzymen stijgen bij gebruik van diclofenac. Tijdens een lange behandeling met diclofenac is veiligheidshalve een regelmatige monitoring van de leverfunctie geïndiceerd. Als de leverfunctietests abnormaal blijven of nog verergeren, als er klinische tekenen of symptomen verschijnen die consistent zijn met een leverziekte, of als er andere verschijnselen optreden (bv. eosinofilie, rash), moet diclofenac worden stopgezet. Hepatitis kan optreden bij gebruik van diclofenac zonder prodromale symptomen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van diclofenac bij patiënten met hepatische porfyrie, aangezien het een aanval zou kunnen uitlokken.

### Renale effecten

Vochtretentie en oedeem zijn gerapporteerd bij behandeling met NSAID's met inbegrip van diclofenac. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, ouderen, patiënten die een concomitante behandeling krijgen met diuretica of geneesmiddelen die de nierfunctie significant kunnen verstoren, en patiënten met een belangrijke depletie van het extracellulaire volume ongeacht de oorzaak daarvan, bv. voor of na een grote operatie (zie rubriek 4.3). Veiligheidshalve wordt in dergelijke gevallen monitoring van de nierfunctie aanbevolen bij gebruik van diclofenac. Na stopzetting van de behandeling volgt gewoonlijk een herstel tot de toestand voor behandeling.

Wanneer NSAID's, waaronder diclofenac, gecombineerd worden met diuretica, ACE-inhibitoren of angiotensine II-receptor-antagonisten, dan kan het risico verhoogd worden op het verminderen van de nierfunctie, inclusief mogelijke acuut nierfalen, vooral wanneer de nierfunctie in het gedrang komt (zie rubriek 4.5).

### Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Zorgvuldige controle en advies zijn vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of een lichte tot matige vorm van congestief hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem gerapporteerd zijn in samenhang met een behandeling met NSAID's.

Gegevens uit klinisch en epidemiologisch onderzoek wijzen erop dat het gebruik van NSAID's waaronder natriumdiclofenac vooral in een hoge dosering (150 mg per dag) en tijdens een langdurige behandelperiode een licht verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire trombotische bijwerkingen kan veroorzaken (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA). Om een mogelijk risico op cardiovasculaire bijwerkingen te beperken bij patiënten die een NSAID innemen, vooral bij degenen met cardiovasculaire risicofactoren, moet de laagst effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode worden gebruikt.

Patiënten met hypertensie die niet onder controle is, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële aandoeningen en/of cerebrovasculaire ziekte mogen uitsluitend na zorgvuldige overweging met diclofenac worden behandeld. Die overweging dient eveneens te worden gemaakt voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### Hematologische effecten

Tijdens een langdurige behandeling met diclofenac wordt net zoals met andere NSAID's een monitoring van het aantal bloedcellen aanbevolen.

Zoals andere NSAID's kan diclofenac tijdelijk de plaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen. Patiënten met stoornissen van de hemostase moeten zorgvuldig worden gemonitord.

### Geriatricie

Op fundamentele medische gronden is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten. Vooral bij kwetsbare oudere patiënten of patiënten met een laag lichaamsgewicht wordt aanbevolen de laagst effectieve dosering te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten hebben vaker een verstoorde nier-, cardiovasculaire of leverfunctie en een nauwlettende supervisie is dan ook vereist.

Ouderen vertonen vaker bijwerkingen op NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie "Gastro-intestinale effecten" en rubriek 4.8).

### Interacties met NSAID's

Concomiterend gebruik van diclofenac met systemische NSAID's met inbegrip van cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers moet worden vermeden gezien de afwezigheid van enige evidentie die synergetische voordelen aantoont en het potentieel van additieve bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

### Maskering van de tekenen van infectie

Net als andere NSAID's kan diclofenac door zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

Bij uitzondering kan varicella aan de oorsprong liggen van het ontstaan van ernstige infecties van de huid en de weke delen. Tot nu toe kan niet worden uitgesloten dat NSAID's ertoe bijdragen dat deze infecties verergeren. Het is daarom aan te bevelen om het gebruik van Diclofenac Sandoz te vermijden als er sprake is van varicella.

### Lactose

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

### Natrium

Diclofenac Sandoz 50 mg maagsapresistente tabletten bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

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

De volgende interacties omvatten interacties die werden waargenomen met diclofenac maagsapresistente tabletten en/of andere farmaceutische vormen van diclofenac.

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### Waargenomen interacties waar rekening mee moet worden gehouden

#### *CYP2C9-remmers*

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van diclofenac samen met CYP2C9-remmers (zoals voriconazol, fluconazole, amiodarone), wat zou kunnen resulteren in een significante stijging van de piekplasmaconcentraties en de blootstelling aan diclofenac.

#### *Lithium*

Bij concomitant gebruik kan diclofenac de plasmaconcentraties van lithium verhogen. Monitoring van de serumlithiumspiegel wordt aanbevolen.

#### *Digoxine*

Bij concomitant gebruik kan diclofenac de plasmaconcentraties van digoxine verhogen. Monitoring van de serumdigoxinespiegel wordt aanbevolen.

#### *Diuretica en antihypertensiva*

Zoals met andere NSAID's kan concomiterend gebruik van diclofenac met diuretica of antihypertensiva (bijv. bètablokkers, remmers van het angiotensineconverterende enzym (ACE)) het bloeddrukverlagende effect ervan verminderen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van de combinatie en moet de bloeddruk bij de patiënten, vooral ouderen, periodiek worden gecontroleerd. De patiënten moeten voldoende vocht innemen en er moet worden overwogen om de nierfunctie te volgen na het starten van een concomiterende behandeling en periodiek daarna, vooral met diuretica en ACE-remmers gezien het hogere risico op nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

#### *Ciclosporine en tacrolimus*

Zoals andere NSAID's kan diclofenac de nefrotoxiciteit van ciclosporine en tacrolimus verhogen gezien zijn effect op de renale prostaglandines. Bovendien is gerapporteerd dat ciclosporine de plasmaconcentraties van diclofenac voor 100% kan doen stijgen. Daarom moet diclofenac in een lagere dosering worden gegeven dan bij patiënten die geen ciclosporine of tacrolimus krijgen.

#### *Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken*

Concomitante behandeling met kaliumsparende diuretica, ciclosporine, tacrolimus of trimethoprim kan gepaard gaan met verhoogde serumkaliumspiegels. Daarom moet de serumkaliumspiegel vaak worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

#### *Chinolonantibiotica*

Er zijn geïsoleerde rapporten van convulsies die mogelijk toe te schrijven waren aan het concomitante gebruik van chinolonen en NSAID's.

### Te verwachte interacties waar rekening mee moet worden gehouden

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

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

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### *Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers*

Voorzichtigheid is geboden aangezien gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). 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)*

Concomitante toediening van systemische NSAID's, waaronder diclofenac, en SSRI's kan het risico op maag-darmbloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

### *Antidiabetica*

In klinische studies is aangetoond dat diclofenac samen met orale antidiabetica mag worden toegediend zonder het klinische effect ervan te beïnvloeden. Er zijn echter geïsoleerde rapporten van zowel hypoglykemische als hyperglykemische effecten, waarvoor de dosering van de antidiabetica tijdens behandeling met diclofenac moest worden veranderd. Daarom wordt veiligheidshalve monitoring van de glykemie aanbevolen tijdens concomitante behandeling.

Er zijn ook geïsoleerde meldingen geweest van metabole acidose wanneer diclofenac gelijktijdig werd toegediend met metformine, vooral bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis.

### *Fenytoïne*

Bij concomitant gebruik van fenytoïne met diclofenac wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van fenytoïne te volgen aangezien de blootstelling aan fenytoïne naar verwachting zal stijgen.

### *Methotrexaat*

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID's, waaronder diclofenac, minder dan 24 uur voor of na behandeling met methotrexaat, omdat de bloedconcentraties van methotrexaat kunnen stijgen en de toxiciteit van die substantie kan toenemen.

### *Colestipol en cholestyramine*

Colestipol/cholestyramine kan de absorptie van diclofenac vertragen of verminderen. Daarom wordt aanbevolen diclofenac in te nemen minstens 1 uur voor of 4 tot 6 uur na toediening van colestipol/cholestyramine.

### *CYP2C9-inductoren*

Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac gelijktijdig wordt voorgeschreven met CYP2C9-inductoren (zoals rifampicine), wat zou kunnen leiden tot een aanzienlijke afname van de plasmaconcentratie van en blootstelling aan diclofenac.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik



## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

van prostaglandinesyntheseremmers (zoals NSAID's) in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5 %.

Het risico zou stijgen met de dosering en de duur van de behandeling. Bij dieren veroorzaakt de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer meer verlies voor en na de implantatie en een hogere foetale en embryonale sterfte.

Bovendien werd een hogere incidentie van allerhande misvormingen gerapporteerd waaronder cardiovasculaire misvormingen bij dieren die prostaglandinesyntheseremmers hadden gekregen tijdens de periode van organogenese. In standaard preklinisch onderzoek bij dieren werden geen aanwijzingen gevonden voor een teratogeen potentieel van diclofenac bij muizen, ratten en konijnen.

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, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag diclofenac niet worden toegediend in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap 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 ductus arteriosusconstrictie uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosusconstrictie 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:

- mogelijke 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 de rubrieken 4.3 en 5.3).

### Borstvoeding

Zoals andere NSAID's wordt diclofenac in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mag diclofenac niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, om bijwerkingen bij de zuigeling te vermijden.

### Vruchtbaarheid

Zoals met andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen. Diclofenac wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden.

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of die worden onderzocht wegens onvruchtbaarheid, moet stopzetting van diclofenac worden overwogen.

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

Diclofenac Sandoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### 4.8 Bijwerkingen

#### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen van klinische studies en/of spontaan gerapporteerde meldingen of in de literatuur vermelde gevallen (tabel 1) worden opgesomd volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse. Binnen elke systeem-/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens de frequentie, de frequentste eerst. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst. Bovendien is de overeenstemmende frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ( $> 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

De volgende bijwerkingen omvatten de bijwerkingen die werden gerapporteerd met diclofenac maagsapresistente tabletten en/of andere farmaceutische vormen van diclofenac bij een kort of langdurig gebruik.

Tabel 1: Bijwerkingen

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (met inbegrip van hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden:	Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (met inbegrip van hypotensie en shock)
Zeer zelden:	Angio-oedeem (met inbegrip van angio-oedeem van het gezicht)
<b>Psychische stoornissen</b>	
Zeer zelden:	Desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerrie, geprikkeldheid, psychotische stoornis
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Zelden:	Slaperigheid
Zeer zelden:	Paresthesie, geheugenstoornis, convulsie, angst, tremor, aseptische meningitis, dysgeusie, cerebrovasculair accident
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Gezichtsstoornis, wazig zicht, diplopie

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Vaak:	Vertigo
Zeer zelden:	Tinnitus, gehoordaling

### **Hartaandoeningen**

Zeer zelden:	Hartkloppingen, pijn in de borstkas, hartfalen, myocardinfarct
Niet bekend:	Kounis syndroom

### **Bloedvataandoeningen**

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

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zelden:	Astma (met inbegrip van dyspneu)
Zeer zelden:	Pneumonitis

### **Maag-darmstelselaandoeningen**

Vaak:	Nausea, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust
Zelden:	Gastritis, maag-darmbloeding, hematemese, bloederige diarree, melena, gastro-intestinaal ulcus (met of zonder bloeding, gastro-intestinale stenose of perforatie die kan leiden tot peritonitis)
Zeer zelden:	Colitis (met inbegrip van hemorragische colitis, ischemische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), constipatie, stomatitis, glossitis, slokdarmafwijking, intestinaal diafragma, pancreatitis
Niet bekend:	Ischemische colitis

### **Lever- en galaandoeningen**

Vaak:	Verhoogde transaminasen
Zelden:	Hepatitis, geelzucht, leverstoornis
Zeer zelden:	Fulminante hepatitis, levernecrose, leverfalen

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak:	Rash
Zelden:	Urticaria
Zeer zelden:	Bulleuze dermatitis, eczeem, erytheem, erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), exfoliatieve dermatitis, alopecia, fotosensitiviteitsreactie, purpura, henoach-schönleinpurpura, jeuk

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Zeer zelden:	Acute nierschade (acuut nierfalen), hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, tubulo-interstitiële nefritis, papilnecrose
--------------	--

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Zelden:	Oedeem
---------	--------

Gegevens van klinische en epidemiologische studies wijzen erop dat het gebruik van diclofenac, vooral in hoge doseringen (150 mg per dag) en gedurende een langetermijnbehandeling gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische bijwerkingen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA) (zie rubriek 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Een overdosering van diclofenac veroorzaakt geen typisch klinisch beeld. Een overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, maag-darmbloeding, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In geval van een significante intoxicatie zijn acuut nierfalen en leverbeschadiging mogelijk.

### Therapeutische maatregelen

De behandeling van een acute intoxicatie met NSAID's bestaat vooral in ondersteunende maatregelen en een symptomatische behandeling. Ondersteunende maatregelen en een symptomatische behandeling moeten worden gegeven voor complicaties zoals hypotensie, nierfalen, convulsies, maag-darmstoornis en ademhalingsdepressie.

Speciale maatregelen zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie helpen waarschijnlijk niet om NSAID's zoals diclofenac te elimineren gezien de hoge eiwitbinding en het sterke metabolisme.

Actieve kool kan worden overwogen na inname van een potentieel toxische overdosis en maagdecontaminatie (bijv. braken, maagspoeling) na ingestie van een potentieel levensbedreigende overdosis.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische producten, niet-steroidale, ATC-code: M01AB05

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Diclofenac Sandoz bevat als werkzaam bestanddeel het diclofenac, een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel met uitgesproken pijnstillende, anti-inflammatoire en koortsverlagende effecten. Deze eigenschappen resulteren in hoofdzaak uit een inhibitie van de biosynthese van prostaglandinen, wat experimenteel uitvoerig werd aangetoond

Verlaagde prostaglandine-synthese leidt tot vermindering:

- van de ontsteking, ingevolge gedeeltelijke uitschakeling van één van haar meest belangrijke mediators;
- van de pijn, doordat prostaglandinen verantwoordelijk worden geacht voor een sensibilisering van de zenuwuiteinden aan mechanische stimuli of aan stoffen die in ontstoken weefsel vrijkomen, b.v. bradykinine;
- van de menstratiepijn, die nauw verband houdt met een verhoogde uterus-activiteit en met hoge concentraties aan prostaglandinen in het menstrueel bloed;
- van de koorts, doordat prostaglandinen (waarvan de productie wordt verhoogd onder invloed van leucocytaire pyrogenen) ingrijpen ter hoogte van het hypothalamisch thermoregulerend centrum.

*In vitro* testen hebben aangetoond dat diclofenac bij concentraties die equivalent zijn aan deze bereikt bij de mens, de biosynthese van proteoglycaan in het kraakbeen daarentegen niet onderdrukt.

In geval van reumatische aandoeningen, geeft de anti-inflammatoire en analgetische werking van Diclofenac Sandoz een merkelijke vermindering van de symptomen (rustpijn, pijn bij beweging, ochtendstijfheid, zwelling van de gewrichten e.d.), zowel als een verbetering van de mobiliteit van de betrokken gewrichten.

Klinische studies hebben bovendien het sterke analgetische effect van Diclofenac Sandoz aangetoond in geval van matige en ernstige pijn van niet-reumatische oorsprong.

Dit effect treedt binnen de 15 à 30 minuten op. Bovendien blijkt dat het gebruik van Diclofenac Sandoz bij primaire dysmenorroe zowel de pijn als het bloedverlies kan verminderen.

Bij posttraumatische en postoperatieve inflammatoire symptomen blijkt Diclofenac Sandoz de spontane pijn en de pijn bij beweging snel te stillen en vermindert de inflammatoire zwelling alsook het wondoeдем. Gelijktijdige toediening van Diclofenac Sandoz kan het gebruik van opiaten ter bestrijding van postoperatieve pijn significant beperken.

Er is beperkte ervaring met klinisch onderzoek naar het gebruik van diclofenac bij kinderen met jeugdreuma (JRA/JIA). In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallele groepen gedurende 2 weken bij kinderen van 3-15 jaar met JRA/JIA werden de werkzaamheid en veiligheid van 2-3 mg/kg LG diclofenac per dag vergeleken met acetylsalicylzuur (ASS, 50-100 mg/kg LG/d) en placebo – 15 patiënten in elke groep. In de algehele evaluatie vertoonden 11 van de 15 diclofenacpatiënten, 6 van de 12 aspirine- en 4 van de 15 placebopatiënten een verbetering met een statistisch significant verschil ( $p < 0,05$ ). Het aantal pijnlijke gewrichten nam af met diclofenac en ASS maar toe met placebo. In een tweede, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallele groepen bij kinderen van 4-15 jaar met JRA/JIA was de werkzaamheid van diclofenac (dagdosis 2-3 (mg/kg LG),  $n= 22$ ) vergelijkbaar met die van indomethacine (dagdosis 2-3 (mg/kg LG),  $n= 23$ ).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na passage door de maag wordt diclofenac volledig uit de maagsapresistente tabletten à 50 mg geresorbeerd. De resorptie verloopt snel, maar kan vertraagd worden door de maagresistente omhulling van de tabletten. Ongeveer 2 uur na inname van 1 filmtablet à 50 mg, bereiken de plasmaspiegels van diclofenac een gemiddelde piekwaarde van 1,5 mcg/ml (5 ncmol/l).

De passage door de maag verloopt trager indien de tabletten worden ingenomen tijdens of na de maaltijden, maar de geresorbeerde hoeveelheid blijft dezelfde.

De plasmaconcentraties zijn lineair evenredig met de dosis.

### Algemeen

Aangezien ongeveer de helft van een per os (maagsapresistente tabletten) toegediende dosis onmiddellijk wordt gemetaboliseerd in de lever (eerste-passage effect), bedraagt de oppervlakte onder de concentratiecurven (AUC) ongeveer de helft van deze na parenterale toediening (I.M. of I.V.) van eenzelfde dosis.

De farmacokinetiek verandert niet na herhaalde toedieningen. Er treedt geen accumulatie op indien de aanbevolen dosisintervallen worden opgevolgd.

Na toediening van equivalente dosissen (mg/kg lichaamsgewicht) worden bij kinderen dezelfde plasmaconcentraties bekomen als bij volwassenen.

Diclofenac wordt voor 99,7 % gebonden aan plasma-eiwitten, vooral aan albumine (99,4 %). Hiermee zal rekening moeten worden gehouden indien het gecombineerd wordt met andere farmaca die sterk aan eiwitten gebonden zijn. Het apparente distributievolume bedraagt 0,12 - 0,17 l/kg.

Diclofenac dringt in het synoviaal vocht, waar de maximale concentraties bereikt worden 2 tot 4 uur na de piekconcentratie in het plasma. De apparente eliminatiehalfwaardetijd uit het synoviaal vocht bedraagt 3 - 6 uur. Twee uur na het bereiken van de piekconcentraties in het plasma zijn de concentraties aan werkzaam bestanddeel in het synoviaal vocht reeds hoger dan in het plasma, een toestand die tot 12 uur lang kan aanhouden.

De biotransformatie van diclofenac geschiedt gedeeltelijk door glucuro-conjugatie van de intacte molecule doch vooral door enkelvoudige en multipele hydroxylering en methoxylering, met vorming van verscheidene fenol metabolieten waarvan de meeste glucuro-conjugatie ondergaan. Twee van de fenol metabolieten zijn biologisch actief maar in veel mindere mate dan diclofenac.

De totale systemische klaring van diclofenac in het plasma bedraagt  $263 \pm 56$  ml/min (gemiddelde waarde  $\pm$  standaardafwijking). De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1 - 2 uur.

Vier van de metabolieten, waaronder de twee actieve, hebben ook een korte halfwaardetijd van 1 - 3 uur. Eén metaboliet heeft een langere halfwaardetijd, maar is virtueel inactief.

Ongeveer 60 % van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine onder de vorm van het glucuro-conjugaat van diclofenac en onder de vorm van metabolieten, waarvan de meeste ook tot glucuro-conjugaat werden omgezet.

Minder dan 1 % wordt in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden. Het overige van de dosis wordt, na metabolisering, langs de gal in de faeces uitgescheiden.

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

De resorptie, de metabolisering en de uitscheiding van diclofenac worden niet beïnvloed door de leeftijd van de patiënt.

Op basis van de kinetiek na toediening van één enkele dosis aan patiënten met nierinsufficiëntie, verwacht men voor deze patiëntengroep geen stapeling van het niet gemetaboliseerd werkzaam bestanddeel, op voorwaarde dat de gebruikelijke dosis wordt gegeven. Bij een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min liggen de theoretische steady-state spiegels van de hydroxy-metaboliëten ongeveer viermaal hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Deze metaboliëten worden echter uiteindelijk uitgescheiden langs de gal.

Bij patiënten met chronische hepatitis of niet-gedecompenseerde cirrhose, zijn de kinetiek en de metabolisering van diclofenac dezelfde als bij patiënten met een normaal werkende lever. Uit in vitro en in vivo testen blijkt dat diclofenac geen mutagene, carcinogene noch teratogene effecten vertoont.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij gebruik van de aanbevolen therapeutische doseringen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, mutageniciteit en carcinogeen potentieel. In standaard preklinisch onderzoek bij dieren werden geen aanwijzingen gevonden dat diclofenac teratogeen zou zijn bij muizen, ratten en konijnen.

Diclofenac had bij ratten geen invloed op de vruchtbaarheid van de ouderdieren. Behalve minimale effecten op de foetus bij doses die toxisch waren voor de moeder, was er geen invloed op de prenatale, perinatale en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

De toediening van NSAID's (waaronder diclofenac) remde de ovulatie bij konijnen en de implantatie en placentatie bij ratten, en leidde tot voortijdige sluiting van de ductus arteriosus bij drachtige ratten. Doses diclofenac die toxisch waren voor de moederdieren leidden tot dystocie, een verlengde dracht, geringere overleving van de foetus, en intra-uteriene groeivertraging bij ratten. De lichte effecten van diclofenac op de reproductieparameters en de baring, en ook de constrictie van de ductus arteriosus in utero zijn farmacologische gevolgen van deze klasse der prostaglandinesyntheseremmers (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat  
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat  
Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycollaat

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Magnesiumstearaat  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Eudragit® L 30 D  
Triethylcitraat  
Talcum  
Titaniumdioxide (E 171)  
IJzeroxide (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

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

Bewaren beneden 25°C.

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

Blisterverpakking (PP/Alu) met 30 of 50 tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE221322



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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/02/2001

Datum van laatste verlenging: 07/12/2012

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

Goedkeuringsdatum: 11/2022