


Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Kalium Actavis 12.5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 12,5 mg diclofenac kalium.

Hulpstof: Sojalecithine (E322)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Uiterlijk van de tablet:

Witte, ronde, biconvexe tabletten, 5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lichte tot matige pijn, zoals reumatische pijn, hoofdpijn, kiespijn, menstratiepijn (primaire dysmenorroe), acute lage rugpijn, spier- en gewrichtspijn. Verlichting van koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De bijwerkingen van Diclofenac Kalium kunnen tot een minimum beperkt worden door gebruik van de laagste nog effectieve dosis gedurende een zo kort mogelijke tijd die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.4).

De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water, bij voorkeur vóór de maaltijd. Om een optimaal effect te bereiken moeten de tabletten vóór de maaltijd worden ingenomen.

Volwassenen en kinderen vanaf 14 jaar:

Aanvankelijk 2 tabletten, daarna elke 4-6 uur 1-2 tabletten, maar maximaal 6 tabletten (75 mg) per 24 uur.

Duur van de behandeling: 3 dagen.

Kinderen:

Diclofenac Kalium Actavis mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 14 jaar.

Ouderen:


Bij verzwakte ouderen is een dosisaanpassing nodig.

Verminderde nierfunctie:

Aanbevolen doseringen op grond van de creatinineklaring/het serumcreatinine.

Verminderde leverfunctie:

Aanbevolen doseringen op grond van de leverfunctietesten en de leverwaarden.

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 2 van 13

4.3 Contra-indicaties

Diclofenac Kalium Actavis is gecontraïndiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor diclofenac of voor één van de hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties na eerdere behandeling met NSAID's.
- Actieve of recidiverende maagzweer of -bloeding (d.w.z. twee of meer aparte episodes van bewezen maagzweer of bloeding).
- Ernstig verminderde lever- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).
- Ernstige cardiale insufficiëntie (zie rubriek 4.4).
- Ernstige trombocytopenie.
- Bij patiënten met cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- Bij patiënten met bloeddyscrasie.
- Bij patiënten met beenmergdepressie.
- Zoals bij alle NSAID-behandelingen is Diclofenac Kalium Actavis gecontraïndiceerd bij patiënten bij wie acetylsalicylzuur of andere NSAID's astma, urticaria of acute rhinitis veroorzaken.
- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Bevat sojalecithine dat sojaproteïne kan bevatten. Kan allergische reacties veroorzaken, waarschijnlijk alleen bij patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt worden door gebruik van de laagste nog effectieve dosis gedurende een zo kort mogelijke tijd die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.2, en de rubrieken over gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gelijktijdig gebruik van andere NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers dient vermeden te worden, omdat er geen aanwijzingen zijn van synergistische voordelen en er een risico bestaat van bijkomende bijwerkingen.

Vanuit algemeen medisch oogpunt is voorzichtigheid geboden bij ouderen. Vooral bij verzwakte ouderen of ouderen met een laag lichaamsgewicht wordt vooral aanbevolen de laagst mogelijke dosering te gebruiken.

Zoals bij alle NSAID's kunnen in zeldzame gevallen ook allergische reacties optreden, inclusief anafylactische/anafylactoïde reacties, zonder eerdere blootstelling aan diclofenac.


Zoals bij alle NSAID's kan Diclofenac Kalium de tekenen en symptomen van infecties maskeren als gevolg van de farmacodynamische eigenschappen van diclofenac.

Ten minste 1 dag vóór een chirurgische ingreep dient staken van de behandeling met Diclofenac Kalium overwogen te worden vanwege het risico van verlenging van bloedingstijd.

Gastro-intestinale effecten

Er zijn bij gebruik van diclofenac en alle andere NSAID's gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties gemeld, die fataal kunnen zijn. Deze bijwerkingen ontstonden op elk willekeurig tijdstip tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale aandoeningen.

Bij deze patiënten dient een combinatiebehandeling overwogen te worden met middelen die de mucosa beschermen (bv. misoprostol of een protonpompremmer), evenals bij patiënten die tegelijk

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 3 van 13

lage doses acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen die de gastro-intestinale risico's waarschijnlijk verhogen (zie hieronder en in rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, dienen elk abnormaal symptoom te melden (vooral gastro-intestinale bloeding), met name tijdens het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijk geneesmiddelen gebruiken die het risico van gastro-intestinale ulcus of bloeding verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine (acenocoumarol), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of trombocytenremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Zorgvuldige medische controle is noodzakelijk bij patiënten met symptomen die wijzen op gastro-intestinale stoornissen, met een voorgeschiedenis van maag- of darmzweren, -bloeding of -perforatie, met colitis ulcerosa, of met de ziekte van Crohn, aangezien de behandeling met NSAID's deze aandoeningen kan verergeren (zie rubriek 4.8).

De kans op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter naarmate de dosis van de NSAID's hoger is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral als hierbij ook bloeding of perforatie optrad (zie rubriek 4.3), en bij ouderen.

Als gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Diclofenac Kalium gebruiken dient de behandeling gestaakt te worden.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Er is goede controle en advies vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig congestief hartfalen, aangezien het gebruik van NSAID's in verband is gebracht met vochtretentie, hypertensie en oedeem.

Gegevens uit klinisch en epidemiologisch onderzoek geven aan dat het gebruik van diclofenac, vooral bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij langdurige behandeling, gepaard kan gaan met een licht toegenomen risico van arteriële trombotische events (zoals een myocardinfarct of beroerte). Op grond van de beschikbare gegevens worden lage doses diclofenac (12,5-75 mg) gedurende maximaal 3 dagen niet in verband gebracht met een verhoogd risico.


Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, bewezen ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen na zorgvuldige overweging met diclofenac behandeld worden. Dezelfde overwegingen dienen plaats te vinden voordat een langdurige behandeling wordt ingesteld bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire events (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus of roken).

Huidreacties

Er zijn in verband met het gebruik van NSAID's zeer zelden ernstige huidreacties gemeld, waarvan sommige fataal waren, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken een verhoogde kans op deze reacties te hebben aan het begin van de behandeling, en in de meeste gevallen ontstaan deze reacties binnen de eerste behandelmaand. De behandeling met Diclofenac Kalium moet gestaakt worden zodra er huiduitslag, mucosale laesies of andere tekenen van overgevoeligheid optreden.

Fertiliteit

Het gebruik van diclofenac kan de fertiliteit verminderen, en daarom wordt het middel niet aanbevolen voor vrouwen die trachten zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 4 van 13

worden of die onderzocht worden op infertiliteit dient staken van het gebruik van diclofenac overwogen te worden (zie rubriek 4.6).

Hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van geneesmiddelen

De hoofdpijn kan verergeren of vaker optreden na langdurig gebruik van elke willekeurige pijnstiller (hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van pijnstillers). Als deze situatie optreedt of wordt vermoed dient de arts te worden geraadpleegd over het staken van de hoofdpijnbehandeling. De diagnose van hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen dient in aanmerking genomen te worden bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of vanwege) regelmatig gebruik van een middel tegen hoofdpijn.

Hepatische effecten

Er is zorgvuldige medische controle vereist als Diclofenac Kalium wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien hun aandoening kan verergeren.

Zoals bij alle NSAID's kunnen een of meer leverenzymwaarden stijgen. Tijdens langdurige behandeling met Diclofenac Kalium Actavis is als voorzorg een regelmatige controle van de leverfunctie geïndiceerd. Als de abnormale leverfunctiewaarden aanhouden of verergeren, als er klinische tekenen en symptomen van leverziekte ontstaan of bij andere symptomen (bv. eosinofilie en rash) moet het gebruik van Diclofenac Kalium worden gestaakt. Hepatitis kan optreden zonder prodromale symptomen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Diclofenac Kalium bij patiënten met hepatische porfyrie, aangezien het een aanval kan uitlokken.

Renale effecten

Prostaglandines zijn heel belangrijk bij het in stand houden van de renale doorbloeding. Daarom is voorzichtigheid geboden als diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde cardiale of renale functie, aan patiënten die nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken zoals ciclosporine, aan ouderen die diuretica krijgen en aan patiënten met extracellulaire volumedepletie, bv. patiënten die herstellen van een grote operatie. In bovenstaande gevallen wordt aanbevolen de nierfunctie te controleren. Mogelijke effecten op de nieren zijn reversibel en verdwijnen na staken van de behandeling.


NSAID's kunnen het diuretisch effect remmen en het kaliumsparende effect van diuretica verhogen, waardoor controle van het serumkalium van cruciaal belang is.

Hematologische effecten

Het gebruik van Diclofenac Kalium wordt alleen aanbevolen voor een kortdurende behandeling. Bij een langdurige behandeling met Diclofenac Kalium wordt controle van het bloedbeeld aanbevolen, zoals bij alle NSAID's. Zoals alle NSAID's kan Diclofenac Kalium de bloedplaatjesaggregatie tijdelijk remmen. Patiënten met hemostatische afwijkingen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden.

Patiënten die met orale anticoagulantia of antidiabetica worden behandeld dienen gecontroleerd te worden op overdosering bij gelijktijdige behandeling met diclofenac. Er moeten laboratoriumtesten worden uitgevoerd om te controleren of het gewenste effect van de anticoagulantia gehandhaafd blijft. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hypoglykemische en hyperglykemische effecten waarbij een dosisaanpassing van de antidiabetica nodig was.

Astma

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 5 van 13

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusslijmvliezen (neuspoliepen), chronische obstructieve longziekte of chronische luchtweginfecties (vooral met op allergische rhinitis lijkende symptomen) komen reacties op NSAID's, zoals verergering van astma (zgn. intolerantie voor analgetica/analgetische astma), Quincke-oedeem of urticaria vermoedelijk vaker voor dan bij andere patiënten. Daarom is bij deze patiënten voorzichtigheid geboden (men dient voorbereid te zijn op het ontstaan van een kritieke situatie). Dit geldt ook voor patiënten die allergisch zijn voor andere middelen, bv. met huidreacties, pruritus of urticaria.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De onderstaande interacties omvatten ook de reacties die gemeld zijn met Diclofenac Kalium filmomhulde tabletten en/of andere doseringsvormen van diclofenac.

Farmacodynamische interacties:

Anticoagulantia:

NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia, zoals warfarine (acenocoumarol), versterken (zie rubriek 4.4).

Hoewel klinisch onderzoek niet lijkt aan te geven dat diclofenac het effect van anticoagulantia beïnvloedt, zijn geïsoleerde gevallen van een verhoogd bloedingsrisico waargenomen bij patiënten die tegelijk diclofenac en anticoagulantia kregen. Bij deze patiënten wordt een zorgvuldige controle aanbevolen.

Trombocytenremmende middelen:

Verhoogde kans op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):

Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's en SSRI's kan de kans op gastro-intestinale bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

Diuretica en antihypertensiva:

Zoals bij alle NSAID's kan gelijktijdig gebruik van diclofenac en diuretica of antihypertensiva (bv. bètablokkers, angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) een verminderd antihypertensief effect veroorzaken. Deze combinaties moeten daarom met voorzichtigheid worden toegediend en patiënten, vooral ouderen, dienen regelmatig hun bloeddruk te laten meten. De patiënten moeten voldoende drinken, en controle van de nierfunctie dient overwogen te worden na aanvang van de combinatiebehandeling en regelmatig daarna. Dit geldt vooral voor diuretica en ACE-remmers, vanwege de verhoogde kans op nefrotoxiciteit.


Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende middelen kan verhoogde serumkaliumspiegels veroorzaken, en daarom dienen deze frequent te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Andere NSAID's:

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

Orale antidiabetica:

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat diclofenac kan worden toegediend met orale antidiabetica zonder dat het klinische effect wordt beïnvloed. Er zijn echter geïsoleerde gevallen gemeld van hypoglykemie en hyperglykemie die een dosisaanpassing van het antidiabeticum vereisten bij gelijktijdig gebruik van diclofenac. Daarom wordt als voorzorgsmaatregel controle van de bloedsuikerspiegels aanbevolen bij gelijktijdig gebruik.

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 6 van 13

Corticosteroïden:

Verhoogde kans op gastro-intestinale ulcus of bloeding (zie rubriek 4.4).

Quinolone antibiotica:

Er zijn geïsoleerde gevallen voorgekomen van convulsies, mogelijk als gevolg van gelijktijdige gebruik van quinolonen en NSAID's. Daarom dient de toediening van quinolonen aan patiënten die al NSAID's gebruiken zorgvuldig overwogen te worden.

Lipideveranderende middelen: cholestyramine en colestipol

Mogelijk mechanisme: Vermindert de absorptie van diclofenac uit het maagdarmkanaal.

Effect: Verminderde biologische beschikbaarheid van diclofenac. De combinatie kan gebruikt worden als de middelen op verschillende tijdstippen worden ingenomen. Diclofenac moet 4 uur vóór cholestyramine en colestipol worden ingenomen.

Farmacokinetische interacties:

Lithium:

Bij gelijktijdig gebruik kan diclofenac de plasmaconcentratie van lithium verhogen. Controle van de serumlithiumspiegels wordt aanbevolen.

Digoxine:

Bij gelijktijdig gebruik kan diclofenac de plasmaconcentratie van digoxine verhogen. Controle van de serumdigoxinespiegels wordt aanbevolen.

Heparine (parenterale toediening):

Er is een verhoogd risico van bloeding (remming van de plaatjesfunctie en verhoogde gastro-intestinale bijwerkingen van NSAID's).

Methotrexaat:

Voorzichtigheid is geboden als NSAID's minder dan 24 uur voor of na de behandeling met methotrexaat worden toegediend, aangezien de concentratie van methotrexaat kan toenemen, en daardoor dus ook de toxiciteit van het middel.

Ciclosporine en tacrolimus:

Zoals alle NSAID's kan diclofenac de nefrotoxiciteit van ciclosporine en tacrolimus verhogen als gevolg van het effect op renale prostaglandines. De dosis diclofenac dient daarom lager te zijn dan de dosis die meestal worden gebruikt bij patiënten die niet met ciclosporine of tacrolimus worden behandeld.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding


Zwangerschap

Derde trimester:

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn prostaglandinesyntheseremmers gecontra-indiceerd, aangezien ze de foetus kunnen blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (met premature sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie).
- nierfunctiestoornis, die kan uitmonden in nierfalen met oligohydramnïe.

Aan het eind van de zwangerschap kunnen prostaglandinesyntheseremmers de moeder en de neonat blootstellen aan:

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 7 van 13

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd door een verminderde trombocytenuitstrooming, die ook bij zeer lage doses kan optreden.
- remming van de weeënactiviteit die leidt tot een vertraagde of verlengde bevalling.

Eerste en tweede trimester:

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mogen prostaglandinesyntheseremmers alleen worden toegediend als dit duidelijk noodzakelijk is, met een zo laag mogelijke dosis en een zo kort mogelijke behandelduur.

Fertiliteit

NSAID's mogen niet gebruikt worden bij vrouwen die proberen zwanger te worden, aangezien vermoed wordt dat prostaglandinesyntheseremmers de fertiliteit verminderen. Als behandeling met NSAID's noodzakelijk wordt geacht dient de behandeling zo kort mogelijk en de dosis zo laag mogelijk te zijn. Het effect op de fertiliteit is reversibel.

Remming van de prostaglandinesynthese kan een nadelige invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen op een toegenomen kans op een miskraam, cardiale afwijkingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer aan het begin van de zwangerschap. Het absolute risico van cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelduur.

Bij dieren bleek dat door toediening van een prostaglandinesyntheseremmer de zwangerschap vóór en na de implantatie vaker werd afgebroken, en dat een hogere embryofetale letaliteit ontstond. Bovendien is een toegenomen incidentie gemeld van diverse afwijkingen, inclusief cardiovasculaire afwijkingen, bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer kregen.

Bij standaard preklinisch dieronderzoek waren er geen aanwijzingen dat diclofenac teratogeen is bij muizen, ratten of konijnen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Zoals alle NSAID's gaat diclofenac in kleine hoeveelheden over in de moedermelk; er lijkt echter weinig risico dat het kind nadelig beïnvloed wordt bij doseringen die therapeutisch zijn voor de moeder. Bij de beoordeling of borstvoeding moet worden gegeven dienen de voordelen van behandeling van de moeder te worden afgewogen tegen de voordelen van het geven van borstvoeding voor de zuigeling.


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

Aangezien er tijdens het gebruik van diclofenac bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel kunnen ontstaan, zoals vermoeidheid en duizeligheid, kan in individuele gevallen de rijvaardigheid en/of het vermogen om machines te bedienen nadelig worden beïnvloed.


4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen hebben betrekking op het maag-darmkanaal. Er kunnen peptische ulcus, perforatie of gastro-intestinale bloedingen optreden, die soms fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4).


Onderzoeken Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Verhoogd transaminasen zoals ALAT en ASAT.
---	--

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 8 van 13

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$)	Aanzienlijk verhoogde transaminasen zoals ALAT of ASAT.
Hartaandoeningen Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$) Zeer zelden ($<1/10.000$)	Cardiale insufficiëntie bij patiënten met een beperkte hartfunctie. Palpataties, cardiale insufficiëntie. Pijn op de borst, myocardinfarct.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$)	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (inclusief hemolytische en aplastische anemie). Agranulocytose, hemolytische anemie, die meestal niet fataal is, remming van de trombocytenaggregatie en verlengde bloedingstijd.
Zenuwstelselaandoeningen Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$) Zeer zelden ($<1/10.000$)	Hoofdpijn, duizeligheid. Verminderd bewustzijn. Paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremor, smaakstoornissen, cerebrovasculaire events.
Oogaandoeningen Zeer zelden ($<1/10.000$)	Gezichtsstoornissen, wazig zien, diplopie.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$) Zeer zelden ($<1/10.000$)	Vertigo, tinnitus. Gehoorstoornis.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$) Zeer zelden ($<1/10.000$)	Bronchospasmen, astma (inclusief dyspneu). Pneumonitis.
Maagdarmstelselaandoening en Zeer vaak ($\geq 1/10$) Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$)	Diarree, dyspepsie. Misselijkheid, braken, buikpijn, flatulentie, verlies van eetlust, obstipatie, gastro-intestinale ulcus (met of zonder bloeding of perforatie), gastro-intestinale bloeding. Gastritis, hematemese, bloederige diarree, melena. Colitis (inclusief hemorragische colitis en verergering van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), stomatitis, glossitis, oesofageale laesies, intestinale stricturen, pancreatitis.

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 9 van 13

Nier- en urinewegaandoeningen Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Verminderde nierfunctie met stoornissen in het natrium- en kaliumgehalte en oedeem. ¹ Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Rash, pruritus. Urticaria, eczeem, dermatitis. Erythema, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fototoxische dermatitis, purpura, allergische purpura. Bulleuze reacties, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Rhabdomyolyse die leidt tot nierfalen.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Vochtretentie.
Infecties en parasitaire aandoeningen Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Rhinitis. Aseptische meningitis.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)	Verlengde bloedingstijd ² .
Vasculaire aandoeningen Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Hypertensie. Vasculitis.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Oedeem.
Immuunsysteemaandoening	

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 10 van 13

en Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Overgevoeligheidsreacties Anafylactische en anafylactoïde reacties, inclusief hypotensie en shock. Angioneurotisch oedeem (inclusief gezichtsoedeem).
Lever- en galaandoeningen Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Hepatitis, geelzucht. Leveraandoeningen. Fulminante hepatitis, exacerbatie van porfyrie.
Psychische stoornissen Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Slapeloosheid, agitatie, depressie, prikkelbaarheid, angst. Desoriëntatie, nachtmerries, psychotische stoornis.

- ¹ Hiervoor gevoelige patiënten met een verminderde nierfunctie, een verminderde leverfunctie, congestief hartfalen, diabetes mellitus of sepsis, patiënten die diuretica of andere nefrotoxische middelen krijgen, en ouderen.
- ² Staken van de behandeling met diclofenac dient overwogen te worden, minimaal één dag voordat een operatie plaatsvindt, vanwege het risico van een verlengde bloedingstijd.

Gegevens uit klinisch en epidemiologisch onderzoek duiden erop dat het gebruik van diclofenac gepaard kan gaan met een licht toegenomen risico van arteriële trombose (zoals myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4). Dit risico is hoger bij gebruik van hoge doseringen (150 mg per dag) en bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

In zeldzame gevallen wordt impotentie waargenomen. Een causaal verband met diclofenac staat niet vast.

4.9 Overdosering

Er is geen typisch klinisch beeld van overdosering met diclofenac.


Symptomen

Misselijkheid en braken, buikpijn, cerebrale symptomen (duizeligheid, ataxie tot aan coma en convulsies), gastro-intestinale bloeding, diarree, effecten op de lever- en nierfunctie, neiging tot oedeem, hypotensie, ademhalingsdepressie, mogelijk coagulatiestoornissen. Bij ernstige intoxicatie: acuut nierfalen en leverbeschadiging.

Behandeling

Symptomatisch en ondersteunend. Indien gerechtvaardigd: lediging van de maag, actieve kool.

Speciale behandelingen zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie hebben mogelijk geen effect op de eliminatie van NSAID's vanwege de sterke eiwitbinding en het uitgesproken metabolisme.

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 11 van 13

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Niet-steroïdale anti-inflammatoire/antireumatische middelen (NSAID), ATC-code: M 01 AB 05

Diclofenac Kalium is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel met uitgesproken analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen.

De werking van diclofenac kalium treedt snel in, waardoor het geschikt is voor de behandeling van acute pijn. De remming van de prostaglandinesynthese wordt beschouwd als het belangrijkste onderdeel van het werkingsmechanisme. Prostaglandines spelen een belangrijke rol bij ontstekingen, pijn en koorts.

De synthese van proteoglycanen in het weefsel *in vitro* wordt niet verminderd bij concentraties die bij de mens voorkomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Diclofenac wordt snel en volledig geabsorbeerd. De gemiddelde plasmaconcentratie (1,9 µmol/l) wordt binnen ongeveer 35 minuten bereikt (mediane T_{max}) na inname van 2 tabletten van 12,5 mg. Inname van voedsel heeft geen effect op de geabsorbeerde hoeveelheid diclofenac, hoewel de werking en absorptie iets vertraagd kunnen zijn.

De hoeveelheid die geabsorbeerd wordt is recht evenredig met de dosis.

Aangezien circa 50% van diclofenac tijdens de eerste passage door de lever gemetaboliseerd wordt is de AUC-waarde na orale toediening half zo groot als wanneer dezelfde dosis parenteraal wordt toegediend.

De farmacokinetische eigenschappen veranderen niet na herhaalde toediening. Er vindt geen accumulatie plaats, mits het aanbevolen doseringsbereik in acht wordt genomen.

Distributie:


99,7% wordt aan plasmaproteïnen gebonden, voornamelijk aan albumine (99,4%). Het distributievolume bedraagt 0,12-0,17 l/kg.

Diclofenac wordt aangetroffen in de synoviale vloeistof, waar de maximale concentraties 2-4 uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentraties worden gemeten. De eliminatiehalfwaardetijd uit de synoviale vloeistof is 3-6 uur. Twee uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentraties zijn de concentraties in de synoviale vloeistof hoger dan in het plasma, en dit niveau blijft tot 12 uur gehandhaafd.

Metabolisme:

Het metabolisme van diclofenac vindt gedeeltelijk plaats door glucuronidatie van het intacte molecuul, maar voornamelijk door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering en methoxylering. Dit leidt tot diverse fenolmetabolieten, waarvan de meeste worden omgezet in glucuronideconjugaten. Twee van deze metabolieten zijn biologisch actief, maar minder sterk dan diclofenac.

Eliminatie:

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 12 van 13

De totale systemische klaring is 263 ± 56 ml/min. De halfwaardetijd in het plasma bedraagt 1-2 uur. Vier van de metabolieten, inclusief de twee actieve, hebben ook een kortere halfwaardetijd (1-3 uur). Een vijfde metaboliet, 3-hydroxy-4-methoxydiclofenac, die inactief is, heeft een veel langere halfwaardetijd.

Ongeveer 60% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als glucuronideconjugaten van het intacte molecuul en als metabolieten, waarvan de meeste eveneens worden omgezet in glucuronideconjugaten.

Minder dan 1% wordt onveranderd uitgescheiden. De rest van de dosis wordt via de gal in de feces uitgescheiden.

Eigenschappen bij patiënten:

Er zijn geen leeftijdsafhankelijke verschillen in absorptie, metabolisme en eliminatie waargenomen.

Bij toediening van de gebruikelijke dosis lijkt er geen accumulatie van onveranderde actieve stof op te treden bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Deze conclusie komt voort uit de uitkomsten van de kinetiek na een enkelvoudige dosis. Bij een klaring van minder dan 10 ml/min zijn de berekende steady-state plasmawaarden van de hydroxylmetabolieten ongeveer viermaal zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. De metabolieten worden echter uiteindelijk via de gal uitgescheiden.

Bij patiënten met chronische hepatitis of niet-symptomatische cirrose zijn de kinetiek en het metabolisme hetzelfde als bij patiënten zonder leveraandoening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten heeft diclofenac geen invloed op de fertiliteit of de prenatale, perinatale en postnatale ontwikkeling van de foetus. Bij muizen, ratten of konijnen zijn geen teratogene effecten waargenomen. Bij diverse *in vitro* en *in vivo* onderzoeken is geen mutageen effect aangetoond, en bij langdurig onderzoek werd geen carcinogeniciteit bij ratten en muizen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:


Watervrij colloïdaal silicium
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat type A
Povidon (K-29/32)
Magnesiumstearaat
Watervrij calciumhydrogeenfosfaat

Tabletomhulling Opadry wit (OY-B-2890):

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Sojalecithine (E322)
Xanthaangom (E415)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103762	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 0904 Pag. 13 van 13

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrips (aluminium/aluminium).

Verpakkingsgrootten: 10 en 20 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Actavis Group PTC ehf
 Reykjavikurvegi 76-78,
 220 Hafnarfjordur
 IJsland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 103762 Diclofenac Kalium Actavis 12,5 mg, filmomhulde tabletten

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

22 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST