

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Na CF 25 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diclofenac Na CF 25 mg/ml, oplossing voor injectie bevat per ml oplossing 25 mg diclofenacnatrium. De oplossing voor injectie bevat 35 mg benzylalcohol per ml

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing voor injectie is een kleurloze tot lichtgele oplossing in een glazen ampul. De pH van de oplossing is 8,2 tot 9,0, de osmolaliteit is ongeveer 160 mOsmol.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intramusculaire injectie

Als aanvangs- of acute therapie bij:

- Acute, ernstige pijn ten gevolge van inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: chronische polyarthritis, juveniele chronische polyarthritis, artrose met inbegrip van spondylartrose.
- Periarthritis humeroscapularis.
- Acute jichtaanval.
- nierkoliek.
- galkoliek.

Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling ten gevolge van tandheelkundige of orthopedische chirurgie.

Intraveneuze injectie

Behandeling van matige tot ernstige postoperatieve pijn in het ziekenhuis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om de dosis aan te passen en de laagst effectieve dosering te geven gedurende een zo kort mogelijke periode.

Volwassenen

De behandeling met Diclofenac Na CF 25 mg/ml dient slechts enkele dagen te duren en vervolgens zonodig met diclofenacnatrium tabletten of zetabletten te worden voortgezet.

Intramusculaire injectie

Dosering

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-2

De dosering bedraagt bij volwassenen in het algemeen 75 mg per dag.

Wijze van toediening

Men dient de volgende aanwijzingen voor de intramusculaire injectie strikt op te volgen om schade aan een zenuw of ander weefsel op de plaats van injectie te voorkomen.

Diclofenac Na CF 25 mg/ml wordt diep intragluteaal in het bovenste buitenkwadrant van de bil toegediend. In ernstige gevallen (bijvoorbeeld bij acute jicht of kolieken) kunnen bij wijze van uitzondering ook twee injecties per dag, met een tussenpoos van enige uren, gegeven worden (van injectieplaats wisselen). Een andere mogelijkheid is Diclofenac Na CF 25 mg/ml te combineren met ander toedieningsvormen van diclofenacnatrium (tabletten, zetpillen) tot een dosis van hoogstens 150 mg per dag.

Intraveneuze infusie

Dosering

Voor de behandeling van matige tot ernstige postoperatieve pijn dient 75 mg geïnfundeerd te worden over een periode van 30 minuten tot 2 uur. Indien nodig kan de behandeling na enkele uren worden herhaald, maar men mag een dosis van 150 mg binnen 24 uur niet overschrijden.

Als alternatief kan een oplaaddosis van 25 mg tot 50 mg geïnfundeerd worden over een periode van 15 minuten tot 1 uur, gevolgd door een infusie van circa 5 mg per uur tot een maximale dagelijkse dosis van 150 mg.

Wijze van toediening

Diclofenac Na CF 25 mg/ml mag niet worden gegeven als een intraveneuze bolusinjectie.

Onmiddellijk voor gebruik moet Diclofenac Na CF 25 mg/ml worden verdund volgens de instructies in rubriek 6.6.

Ouderen

Oudere patiënten moeten worden behandeld met de laagste dosis die nog effectief is (zie ook rubriek 4.4).

Kinderen

Diclofenac Na CF 25 mg/ml is niet geschikt voor de behandeling van kinderen vanwege de sterkte van de dosering. Bovendien bevat Diclofenac Na CF 25 mg/ml benzylalcohol. Benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken. Hierdoor mag Diclofenac Na CF 25 mg/ml niet gebruikt worden bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- 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).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's is Diclofenac Na CF 25 mg/ml gecontraïndiceerd bij astmatische patiënten bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's een astma-aanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden is.
- Patiënten met een cerebrovasculaire bloeding, of andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- Patiënten met bloeddyscrasieën.
- Patiënten met beenmergdepressie.
- Ernstig lever-, nier- of hartfalen (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-3

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Gastrointestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld voor alle NSAID's 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 Na 25 mg/ml gastrointestinale bloedingen of ulceraties optreden, moet de medicatie worden gestaakt.

Ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gerapporteerd 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 25 mg/ml dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalaesies of bij enig ander teken van overgevoeligheid.

Zoals ook geldt voor andere NSAID's kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, optreden met diclofenac, ook zonder dat de patiënt vroeger met het geneesmiddel in contact is geweest.

Zoals ook geldt voor andere NSAID's kan Diclofenac Na CF 25 mg/ml op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

Voorzorgen

Algemeen

Het gelijktijdig gebruik van Diclofenac Na CF 25 mg/ml met systemische NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers, dient te worden vermeden vanwege het gebrek aan bewijs voor een synergistisch voordeel en de mogelijkheid van het optreden van additieve bijwerkingen.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagst effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2 en gastrointestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen. Het wordt vooral aanbevolen, om bij tengere oudere patiënten of bij ouderen met een laag lichaamsgewicht, de laagste dosis toe te passen, die nog werkzaam is. Bij oudere patiënten is het waarschijnlijker dat ze een verminderde nier-, cardiovasculaire- of leverfunctie hebben. Daarom is nauwgezette controle vereist.

Diclofenac Na CF 25 mg/ml dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met systemische lupus erythematoses en MCTD (mixed connective tissue disease).

Het gebruik van Diclofenac Na CF 25 mg/ml 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 verwachting raken of die onderzocht worden vanwege infertiliteit, dient beëindiging van de behandeling met Diclofenac Na CF 25 mg/ml overwogen te worden.

Diclofenac Na CF 25 mg/ml bevat benzylalcohol. Daarom dient het niet te worden gebruikt bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Het kan toxische reacties en anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

Preëxistent astma

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusmucosa (bijvoorbeeld neuspoliepen), chronisch obstructieve longaandoeningen of een chronische infectie van de luchtwegen (in

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-4

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, bijvoorbeeld met huidreacties, pruritus of urticaria.

Gastrointestinale effecten

Zoals bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Diclofenac Na CF 25 mg/ml 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 ulcera, met name als er complicaties als bloedingen of perforaties zijn opgetreden en bij ouderen.

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.

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 corticosteroiden, 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).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van diclofenac, in het bijzonder bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij een langdurige behandeling, geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte).

Patiënten met hypertensie, die niet onder controle is, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met diclofenac na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden vóór een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Hepatische effecten

Nauwlettende medische controle is vereist wanneer Diclofenac Na CF 25 mg/ml wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien hun toestand kan verergeren.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-5

Zoals bij andere NSAID's, waaronder diclofenac, kan de waarde van één of meerdere leverenzymen toenemen. Bij langere therapieduur met Diclofenac Na CF 25 mg/ml 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 (bijvoorbeeld eosinofilie, huiduitslag, enz.), dient de behandeling met Diclofenac Na CF 25 mg/ml te worden gestaakt. Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden bij het gebruik van diclofenac.

Bij patiënten met hepatische porfyrie mag Diclofenac Na CF 25 mg/ml 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 (zie rubriek 4.3). In zulke gevallen moet de nierfunctie van de met Diclofenac Na CF 25 mg/ml 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 25 mg/ml, 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).

Hematologische effecten

Zoals ook bij andere NSAID's, wordt bij langdurige behandeling met Diclofenac Na CF 25 mg/ml controle van het bloedbeeld aanbevolen.

Evenals andere NSAID's kan het gebruik van Diclofenac Na CF 25 mg/ml tijdelijk de trombocytenaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium

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

Digoxine

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

Diuretica en antihypertensiva

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-receptor-antagonisten 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-6

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 klinische effect.

Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers

Voorzichtigheid is geboden, aangezien gelijktijdige behandeling het risico op een bloeding kan vergroten (zie rubriek 4.4). Hoewel klinische onderzoeken niet aantonen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er op zichzelf staande meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia kregen. Nauwgezette controle van zulke patiënten wordt daarom aanbevolen.

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 klinische 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 de antidiabetica nodig maakten. Daarom wordt controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij gelijktijdige behandeling.

Methotrexaat

Diclofenac kan de tubulaire renale klaring van methotrexaat remmen met het risico op verhoogde methotrexaatblootstelling. Voorzichtigheid is geboden, wanneer diclofenac minder dan 24 uur vóór of ná een behandeling met methotrexaat wordt toegediend, omdat de bloedspiegel van methotrexaat kan stijgen en de toxiciteit van deze stof daardoor kan toenemen.

Ciclosporine

Evenals bij andere NSAID's kan diclofenac door zijn effect op renale prostaglandinen 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 om Diclofenac Na CF 25 mg/ml ten minste 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na toediening van colestipol/colestyramine te gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-7

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 bij dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en 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. Uit standaard preklinische dierstudies is gebleken dat er geen bewijs is, dat diclofenac mogelijk teratogeen is in muizen, ratten of konijnen. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet diclofenac niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als diclofenac wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
 - renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamnose
- de moeder en neonaat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
 - remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Ten gevolge hiervan is diclofenac gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Diclofenac Na CF 25 mg/ml bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan de placenta passeren. Er moet rekening mee worden gehouden met de mogelijke toxiciteit voor prematuren na toediening van benzylalcohol-bevattende preparaten vlak voor of tijdens de bevalling of keizersnede.

Borstvoeding

Diclofenac gaat in zeer geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Ongewenste effecten op de zuigeling worden niet verwacht. Diclofenac Na CF 25 mg/ml kan tijdens de lactatie in de gebruikelijke doseringen worden gegeven.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van Diclofenac Na CF 25 mg/ml 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 Na CF 25 mg/ml overwogen worden.

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

Patiënten die tijdens het gebruik van Diclofenac Na CF 25 mg/ml 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

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van de overeenkomst:

- zeer vaak (>1/10);
- vaak (>1/100, ≤1/10);

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-8

soms (>1/1.000, ≤1/100);
zelden (>10.000, ≤1/1.000);
zeer zelden (≤10.000).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij Diclofenac Na CF 25 mg/ml en/of andere farmaceutische toedieningsvormen van diclofenac bij kort of langdurig gebruik.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zelden:	Abces op de plaats van injectie.
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zelden:	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (waaronder hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zelden:	Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (waaronder hypotensie en shock), angioneurotisch oedeem (waaronder gezichtsoedeem).
<i>Psychische stoornissen</i>	
Zelden:	Desoriëntatie, depressie, slaperigheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen, angst.
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid.
Zelden:	Slaperigheid, paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremor, aseptische meningitis, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident.
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zelden:	Visusstoornissen, wazig zien, diplopie.
<i>Evenwichtsoorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Vaak:	Vertigo.
Zelden:	Tinnitus, beschadigd gehoor.
<i>Hartaandoeningen</i>	
Zelden:	Palpaties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zelden:	Hypertensie, vasculitis.
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastiumaandoeningen</i>	
Zelden:	Astma (inclusief dyspneu), pneumonitis.
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, anorexie.
Zelden:	Gastritis, gastrointestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastrointestinale ulcera (met of zonder bloeding of perforatie), colitis (waaronder hemorrhagische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis, glossitis, oesofageale afwijking, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-9

<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak:	Verhoging van transaminases.
Zelden:	Hepatitis, geelzucht, leverafwijking, fulminante hepatitis.
Zeer zelden	Levernecrose, leverfalen.
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak:	Uitslag.
Zelden:	Urticaria, vorming van blaasjes, eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura, (waaronder allergische purpura), pruritus.
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Zelden:	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak:	Reactie op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, induratie op de plaats van injectie.
Zelden:	Oedeem, necrose op de plaats van injectie.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van diclofenac, vooral bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik, geassocieerd kan worden met een toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen typisch symptomenbeeld na overdosering met Diclofenac Na CF 25 mg/ml. Overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, gastrointestinale bloeding, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In het geval van een aanzienlijke vergiftiging kunnen acuut nierfalen en leverschade optreden.

Behandeling

De behandeling van acute vergiftigingen met NSAID's, waaronder diclofenac, bestaat uit ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling. Ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling dienen te worden gegeven bij complicaties als hypotensie, nierfalen, convulsies, gastrointestinale stoornissen en ademhalingsdepressie.

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

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 EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-10

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

Diclofenac Na CF 25 mg/ml bevat de prostaglandinesynthetaseremmende stof diclofenacnatrium. Dit is een fenyilazijnzuurderivaat 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 komen bij reumatische ziekten klinisch tot uiting in een duidelijke verbetering van klachten, zoals pijn bij rust, pijn bij beweging, ochtendstijfheid, gewrichtszwelling en in een verbetering van de functie.

Bij pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling brengt diclofenac een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van ontsteking en zwelling. Binnen 15 tot 30 minuten na de intramusculaire toediening van diclofenac als injectievloeistof treedt de analgetische werking op.

Diclofenac Na CF 25 mg/ml kan worden gebruikt wanneer een acuut effect gewenst is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ongeveer 20 minuten na een intramusculaire injectie van 75 mg diclofenac wordt een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 2,5 microgram/ml (8 micromol/l) bereikt. De hoeveelheid die geabsorbeerd wordt is rechtevenredig met de toegediende dosis.

Indien 75 mg diclofenac wordt toegediend als een intraveneuze infusie over 2 uur, is de gemiddelde maximale plasmaconcentratie ongeveer 1,9 microgram/ml (5,9 micromol/l). Een kortere infusieduur resulteert in hogere maximale plasmaconcentraties, terwijl bij een langere infusieduur na 3 tot 4 uur plateau-concentraties worden bereikt die proportioneel zijn met de infusiesnelheid. Na een intramusculaire injectie of na de toediening van maagsapresistente tabletten of zetabletten dalen de plasmaconcentraties daarentegen snel nadat ze een maximum hebben bereikt.

De biologische beschikbaarheid na intramusculaire of intraveneuze toediening is ongeveer tweemaal zo groot als wanneer orale of rectale toediening van een even grote dosis heeft plaatsgevonden, omdat bij orale of rectale toediening ongeveer de helft van de hoeveelheid werkzame stof tijdens de eerste passage door de lever gemetaboliseerd wordt (first-pass effect).

Het farmacokinetische gedrag van Diclofenac Na CF 25 mg/ml blijft ook bij herhaalde toedieningen onveranderd. Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden.

Verdeling

Diclofenac wordt voor 99,7% aan serumeiwitten, voornamelijk aan albumine (99,4%) gebonden.

Het berekende schijnbare verdelingsvolume bedraagt 0,12 tot 0,17 l/kg.

Diclofenac gaat in de synoviale vloeistof over, waar 2 tot 4 uren nadat de piekplasmaconcentraties bereikt zijn, maximale waarden worden gemeten. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd uit de synoviale vloeistof is 3 tot 6 uur. Twee uur na het bereiken van de piekplasmaconcentraties, zijn de concentraties van de werkzame stof daardoor in de synoviale vloeistof hoger dan in het plasma en deze blijven hoger tot 12 uur

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-11

na de toediening.

Diclofenac en zijn metabolieten passeren de placenta en sporen diclofenac worden gevonden in de borstvoeding van lacterende vrouwen.

Biotransformatie

De biotransformatie van diclofenac vindt ten dele plaats door binding van het intacte molecuul aan glucuronzuur, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering en methoxylering, resulterende in verscheidene fenolische metabolieten (3'-hydroxy, 4'-hydroxy, 5'-hydroxy, 4',5'-dihydroxy- en 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac). Deze metabolieten worden hoofdzakelijk omgezet tot glucuronide-conjugaten. Twee van deze fenolische metabolieten zijn biologisch actief, echter in veel mindere mate dan diclofenac.

Eliminatie

De totale systemische plasmaklaring van diclofenac is 263 ± 56 ml/min (gemiddelde waarde \pm standaarddeviatie). De terminale halfwaardetijd bedraagt 1 tot 2 uur.

Vier van de metabolieten, inclusief de beide actieven, hebben ook een korte plasma-halfwaardetijd van 1 tot 3 uur. Een metaboliet, 3-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac heeft een veel langere plasmahalfwaardetijd. Deze metaboliet is echter nagenoeg inactief.

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.

Karakteristieken bij patiënten

Onderzoeken 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 (creatinineklaring < 10 ml/min) kunnen de steady state-concentraties van de hydroxymetabolieten 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 onveranderd diclofenac en zijn metabolieten via de gal.

Ook bij verminderde leverfunctie (chronisch hepatitis, levercirrose zonder portale decompensatie) zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac dezelfde 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

Preklinische gegevens van studies naar zowel acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering als genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit met diclofenac duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij de beoogde therapeutische doseringen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-12

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Propyleenglycol (E1520).
- Benzylalcohol (E1519).
- Acetylcysteïne.
- Mannitol(E421).
- Natriumhydroxide.
- Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In de regel dient Diclofenac Na CF 25 mg/ml, oplossing voor injectie niet vermengd te worden met ander injectievloeistoffen.

Dit product dient niet gemengd te worden met andere producten dan die vermeld in rubriek 6.6.

Infuusoplossingen van natriumchloride 0,9% of glucose 5% zonder de toevoeging van natriumbicarbonaat kunnen oververzadigd raken, hetgeen kan leiden tot de vorming van kristallen of neerslagen. Men dient geen andere dan de aanbevolen infuusoplossingen te gebruiken.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De infusie dient onmiddellijk na het bereiden van de infuusoplossing gestart te worden (zie rubriek 4.2). De infuusoplossingen dienen niet bewaard te worden. Iedere ampul is slechts voor éénmalig gebruik. De oplossing voor injectie dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt. Ongebruikte inhoud van de ampul dient weggegooid te worden (zie rubriek 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul met 3 ml injectievloeistof à 25 mg/ml.
De ampullen zijn verpakt in doosjes van 3, 10 of 30 stuks.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor de intramusculaire toediening zijn geen speciale verwerkingsinstructies van toepassing.

Voor de intraveneuze toediening geldt:

Afhankelijk van de geplande duur van de infusie dient aan 100 tot 500 ml fysiologisch zout (NaCl-oplossing 0,9%) of glucose-oplossing 5% een natriumbicarbonaatoplossing voor injectie te worden toegevoegd (0,5 ml van een 8,4%-oplossing, 1 ml van een 4,2%-oplossing of een hiermee overeenkomend volume van een andere concentratie) uit een net geopende verpakking. Aan deze oplossing wordt de inhoud van een ampul Diclofenac Na CF 25 mg/ml toegevoegd.

De resulterende verdunde oplossing is een kleurloze tot lichtgele oplossing. Men dient uitsluitend heldere oplossingen te gebruiken. Indien kristallen of neerslag gezien worden, dient men de infuusoplossing niet

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Diclofenac Na CF 25 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 17256	
Diclofenac		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-13

te gebruiken (zie ook rubriek 6.2 en 6.3).

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:
Diclofenac Na CF 25 mg/ml, oplossing voor injectie RVG 17256

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

29 augustus 1995

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 21 juni 2011

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: JW6132	Rev. 6.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------