

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cataflam 50, omhulde tabletten 50 mg

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke omhulde tablet bevat 50 mg diclofenackalium.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat ongeveer 67 mg sucrose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhulde tabletten.

De tabletten zijn roodbruin, rond en biconvex.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Cataflam is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en jongeren van 14 jaar en ouder voor de kortdurende behandeling van de volgende acute aandoeningen:

- Pijnlijke posttraumatische ontsteking en zwelling, bijv. na verstuikingen
- Postoperatieve ontsteking en pijn, bijv. na tandheelkundige en orthopedische ingrepen.
- Primaire dysmenorroe.
- Met koorts gepaard gaande ziekten, speciaal voor kortstondig gebruik als adjuvans bij de therapie bij infectieziekten met een ontstekingscomponent. Koorts is op zichzelf geen indicatie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### ***Algemene informatie***

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

#### ***Dosering***

##### ***Volwassenen***

In de regel bedraagt de aanvangsdosis voor volwassenen 100-150 mg per dag. Voor lichtere gevallen is gewoonlijk 75-100 mg per dag voldoende.

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

##### ***Pediatrische patiënten en jongeren***

Cataflam is niet geschikt voor kinderen jonger dan 14 jaar, omdat de hoeveelheid werkzame stof per tablet te hoog voor hen is.

## ***Speciale populaties***

### ***Verminderde nierfunctie***

Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie, daarom kan er geen specifieke doseringsaanpassing worden aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac wordt toegediend aan patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

### ***Verminderde leverfunctie***

Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, daarom kan er geen specifieke doseringsaanpassing worden aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac wordt toegediend aan patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

### ***Ouderen (65 jaar en ouder)***

Oudere patiënten moeten worden behandeld met de laagste dosis die nog effectief is (zie ook rubriek 4.4). De dosering dient te worden aangepast aan de medische conditie van de patiënt, in het bijzonder bij kwetsbare oudere patiënten of ouderen met een laag lichaamsgewicht.

### ***Wijze van toediening***

De totale dagdosis dient over 2 tot 3 doses verdeeld te worden. De tabletten dienen in hun geheel doorgeslikt te worden met vloeistof. De tabletten moeten bij voorkeur vóór de maaltijd worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve maag- of darmzweer, -bloeding of -perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAID-behandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of -bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding) (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis en leverfalen (zie rubriek 4.4).
- Ernstige nierfunctiestoornis en nierfalen (zie rubriek 4.4).
- Aangehouden congestief hartfalen (NYHA II-IV).
- Ischemische hartziekte.
- Perifeer arterieel vaatlijden.
- Cerebrovasculaire ziekte.
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- Patiënten met bloeddyscrasieën.
- Patiënten met beenmergdepressie.
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's, is Cataflam gecontra-indiceerd bij patiënten, bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's astma, angio-oedeem, urticaria of acute rhinitis (d.w.z. een door NSAID geïnduceerde kruisreactiviteitsreactie) opgetreden is (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### ***Algemeen***

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

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

Het gebruik van Cataflam 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 Cataflam overwogen te worden.

### ***Ouderen (65 jaar en ouder)***

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten op basis van medische gronden. Het wordt vooral aanbevolen om bij kwetsbare oudere patiënten of 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.

Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

### ***Gastro-intestinale effecten***

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

Zoals bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Cataflam aan patiënten met symptomen die duiden op gastro-intestinale 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 gastro-intestinale bloeding is groter naarmate de dosering van het NSAID hoger is en, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, met name als er complicaties optraden als bloedingen of perforaties en bij ouderen.

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.

Om het risico op gastro-intestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder wanneer er complicaties optraden als bloedingen of perforaties 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/aspirine bevatten of andere geneesmiddelen, die het gastro-intestinale risico waarschijnlijk vergroten (zie onderstaand en rubriek 4.5).

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

Nauwlettende medische controle en voorzichtigheid zijn ook geboden bij patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale ziekten (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

### ***Hepatische effecten***

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

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

Bij patiënten met hepatische porfyrie mag Cataflam 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, bijv. in de peri- of postoperatieve fase van grote chirurgische ingrepen. In zulke gevallen moet de nierfunctie van de met Cataflam 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 Cataflam, 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).

### ***Huidreacties***

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

Net als bij andere NSAID's, kunnen bij gebruik van diclofenac in zeldzame gevallen ook allergische reacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, optreden zonder eerdere blootstelling aan het geneesmiddel. Overgevoeligheidsreacties kunnen ook leiden tot Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op diclofenac.

### ***Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten***

Patiënten met congestief hartfalen (NYHAI) of belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac (zie rubriek 4.3 voor aan welke cardiovasculaire patiënten diclofenac niet dient te worden voorgeschreven).

Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te

worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek geëvalueerd te worden.

Patiënten dienen alert te blijven voor de signalen en symptomen van ernstige arteriële trombotische voorvallen (bijv. pijn op de borst, kortademigheid, zwakte, vertraagd spreken) die kunnen optreden zonder waarschuwingssignalen. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om in deze gevallen onmiddellijk een arts te raadplegen.

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of congestief hartfalen (NYHA-I) moeten nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

### ***Hematologische effecten***

Het wordt aanbevolen Cataflam alleen voor kortdurende behandeling te gebruiken. Zoals ook bij andere NSAID's wordt bij langdurige behandeling met Cataflam controle van het bloedbeeld aanbevolen.

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

### ***Pre-existent astma***

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusmucosa (bijv. neuspoliepen), chronisch obstructieve longziekte of een chronische infectie van de luchtwegen (in het bijzonder wanneer gerelateerd aan allergische rhinitis-achtige symptomen) komen reacties op NSAID's, zoals astma exacerbaties (zogenaamde intolerantie voor analgetica/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Daarom worden speciale voorzorgen geadviseerd bij deze patiënten (gereedheid bij noodgeval). Dit is ook van toepassing op patiënten die allergisch zijn voor andere middelen, bijv. met huidreacties, pruritus of urticaria.

### ***Interactie met NSAID's***

Gelijktijdig gebruik van Cataflam met systemische NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers, dient te worden vermeden vanwege de mogelijkheid van het optreden van additieve bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

### ***Maskeren van tekenen van infectie***

Zoals ook geldt voor andere NSAID's, kan Cataflam op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van NSAID's te vermijden indien sprake is van varicella.

### ***Hulpstoffen***

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

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

A) Waargenomen interacties die in overweging moeten worden genomen:

### ***CYP2C9 remmers***

Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen met een CYP2C9 remmer wordt gebruikt (zoals fluconazol, amiodaron, voriconazol en sulfapyrazon). Dit kan leiden tot een significante stijging van zowel de piek-plasmaconcentratie, als de blootstelling aan diclofenac. Gelijktijdige toediening van voriconazol resulteerde in een toename van 78% en 114%, respectievelijk, van de AUC en  $C_{max}$  van diclofenac.

### ***CYP2C9 inductoren***

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van diclofenac met CYP2C9 inductoren (zoals rifampicine). Dit kan leiden tot een significante afname van de plasmaconcentratie en blootstelling aan diclofenac.

### ***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 plasmaspiegels 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 (bijv. ouderen of gedehydrateerde patiënten). Daarom dient deze combinatie met voorzorg te worden gegeven, vooral aan ouderen. Patiënten dienen voldoende te worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie dient in overweging te worden genomen na het starten van gelijktijdige behandeling en geregeld daarna, voornamelijk bij diuretica en ACE-remmers ten gevolge van een verhoogd risico op nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

### ***Ciclosporine***

Evenals andere NSAID's, kan diclofenac door zijn effecten 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.

### ***Geneesmiddelen die bekend staan om het veroorzaken van hyperkaliëmie***

Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen, ciclosporine, tacrolimus of trimethoprim kan tot verhoogde kaliumconcentraties in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt, die gehalten regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4).

### ***Chinolonen***

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

B) Verwachte interacties die in overweging moeten worden genomen:

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

Gelijktijdige toediening van diclofenac met andere systemische NSAID's of corticosteroiden kan de

frequentie van gastro-intestinale 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 trombocytenuitremmers***

Voorzichtigheid is geboden aangezien gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen. Hoewel klinische onderzoeken er niet op lijken te wijzen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

#### ***Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)***

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

#### ***Antidiabetica***

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

#### ***Colestipol en colestyramine***

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

#### ***Fenytoïne***

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

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

#### ***Zwangerschap***

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers bij dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hadden gekregen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van diclofenac leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap 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. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan diclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

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 (zie hierboven).

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

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

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

### ***Borstvoeding***

Zoals alle NSAID's gaat diclofenac in kleine hoeveelheden over in moedermelk. Daarom mag diclofenac niet worden toegediend gedurende de borstvoedingsperiode om ongewenste effecten bij het kind te voorkomen.

### ***Vruchtbaarheid***

Het gebruik van Cataflam 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 Cataflam overwogen worden.

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### ***Gastro-intestinaal***

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4).

Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Bijwerkingen vanuit klinische onderzoeken en/of spontane gevallen of vanuit de literatuur (tabel 1) worden gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, gebruikmakend van de volgende verdeling. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van ernst, de meest ernstige bijwerking eerst. Daarbij wordt de frequentie categorie voor ieder bijwerking gebaseerd op de volgende indeling (CIOMS III): zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Tabel 1: Bijwerkingen

<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (waaronder hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zelden:	Overgevoelighedsreacties, anafylactische en anafylactoïde reacties (waaronder hypotensie en shock).
Zeer zelden:	Angio oedeem (waaronder gezichtsoedeem).
<i>Psychische stoornissen</i>	
Zeer zelden:	Desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen, angst.
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid.
Zelden:	Slaperigheid.
Zeer zelden:	Paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremor, aseptische meningitis, dysgeusie, cerebrovasculair accident.
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Afgenomen gezichtsvermogen, wazig zien, diplopie.
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Vaak:	Vertigo.
Zeer zelden:	Tinnitus, beschadigd gehoor.
<i>Hartaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Myocardinfarct, hartfalen, palpitaties, pijn op de borst.
Niet bekend:	Kounis-syndroom
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Hypertensie, vasculitis.
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Zelden:	Astma (waaronder dyspneu).
Zeer zelden:	Pneumonitis.
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust.
Zelden:	Gastritis, gastro-intestinale bloeding, haematemesis, bloedige diarree, melaena, gastro-intestinale ulcera (met of zonder bloeding of perforatie).
Zeer zelden:	Colitis (waaronder hemorrhagische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis (inclusief ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale afwijking, ziekte van intestinaal diafragma, pancreatitis.
Niet bekend:	Ischemische colitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	

Vaak:	Verhoging van transaminasewaarden.
Zelden:	Hepatitis, geelzucht, leverafwijking.
Zeer zelden:	Fulminante hepatitis, levernecrose, leverfalen.
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak:	Uitslag.
Zelden:	Urticaria.
Zeer zelden:	Bulleuze dermatitis (dermatitis bullosa), eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), exfoliatieve dermatitis, alopecia, fotosensibilisatie, purpura (waaronder Henoch-Schönlein purpura), pruritus.
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Acuut nierletsel (acuut nierfalen), hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, tubulo-interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zelden:	Oedeem.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct en beroerte) bij het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### **Symptomen**

Er is geen typisch symptoombeeld na overdosering van diclofenac. Overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, gastro-intestinale bloeding, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In het geval van een aanzienlijke vergiftiging kunnen acuut nierfalen en leverschade optreden.

### **Behandeling**

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

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Cataflam omhulde tabletten bevatten het kaliumzout van diclofenac, een prostaglandinesynthetaseremmende stof. Dit is een fenylazijnzuurderivaat met antiflogistische, antipyretische en analgetische eigenschappen.

In Cataflam omhulde tabletten is het natriumion van diclofenacnatrium (de werkzame stof van Voltaren) vervangen door een kaliumion. Het werkzame principe (diclofenac) is dus bij Cataflam hetzelfde als bij Voltaren. Cataflam omhulde tabletten zijn door hun snelle werkingsintrede geschikt voor de behandeling van acute pijn en ontsteking. Een belangrijk deel van het werkingsmechanisme wordt toegeschreven aan de (tijdens onderzoek aangetoonde) remming van de biosynthese van prostaglandinen. Prostaglandinen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van ontsteking, pijn en koorts.

#### Farmacodynamische effecten

Bij ontstekingen, bijv. na een trauma of na een operatieve ingreep, brengt Cataflam een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van ontsteking en zwelling (wondedeem).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat diclofenac de intensiteit van bloeding en pijn bij primaire dysmenorroe vermindert.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Diclofenac wordt snel en volledig geabsorbeerd uit Cataflam omhulde tabletten. De absorptie begint gelijk na toediening en dezelfde hoeveelheid wordt geabsorbeerd als bij een equivalente dosis diclofenacnatrium maagsapresistente tabletten.

20 tot 60 minuten na inname van een tablet van 50 mg wordt een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 3,8 micromol/l bereikt.

De hoeveelheid die geabsorbeerd wordt, is rechtevenredig met de toegediende dosis.

De passage van de tablet door de maag is trager wanneer de tablet wordt ingenomen met voedsel of na de maaltijd dan wanneer de tablet vóór de maaltijd wordt ingenomen. De hoeveelheid geabsorbeerde diclofenac is in beide gevallen gelijk. Dit is dan ook de reden waarom Cataflam bij voorkeur vóór de maaltijd moet worden ingenomen.

Ongeveer de helft van de werkzame stof wordt gedurende de eerste passage door de lever gemetaboliseerd (first-pass effect). De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%.

Het farmacokinetische gedrag blijft ook bij herhaalde toediening onveranderd. Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden.

#### Distributie

99,7% van diclofenac wordt gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk aan albumine (99,4%). Het berekende schijnbare verdelingsvolume bedraagt 0,12 tot 0,17 l/kg.

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

Diclofenac en zijn metabolieten passeren de placenta. Sporen van diclofenac worden gevonden in de borstvoeding van lacterende vrouwen (100 ng/ml). Hierbij is de geschatte hoeveelheid diclofenac die door het kind via de borstvoeding wordt opgenomen ongeveer 0,03 mg/kg/dagdosing.

### **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, resulterend 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 glucuronideconjugaten. Twee van deze fenolische metabolieten zijn biologisch actief, echter in veel mindere mate dan diclofenac.

### **Eliminatie**

De totale systemische plasmaklaring van diclofenac is  $263 \pm 56$  ml/min (gemiddelde waarde + of - standaarddeviatie). De terminale halfwaardetijd in het plasma bedraagt 1 tot 2 uur. Vier van de metabolieten, waaronder de beide actieve, hebben ook een korte plasmahalfwaardetijd 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.

### **Lineariteit/non-lineariteit**

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

### **Speciale populaties**

Er zijn geen leeftijdsafhankelijke verschillen geconstateerd in de absorptie, het metabolisme of de uitscheiding van het geneesmiddel.

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn uit de kinetiek na een enkelvoudige dosis geen aanwijzingen verkregen dat er accumulatie optreedt van de onveranderde werkzame stof wanneer het gebruikelijke doseringsschema wordt toegepast. Bij een creatinineklaring van  $<10$  ml/min, zijn de berekende steady-state plasmaspiegels van de hydroxy-metabolieten ongeveer 4 maal hoger dan bij normale patiënten. De metabolieten worden echter uiteindelijk via de gal geklaard. Bij patiënten met chronische hepatitis of niet-gedecompenseerde cirrose zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac hetzelfde als bij patiënten zonder leveraandoeningen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij de beoogde therapeutische doseringen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van zowel acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering als genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit met diclofenac. Bij studies naar reproductietoxicologie werden de volgende resultaten gevonden:

- Toediening van NSAID's (waaronder diclofenac) remde de ovulatie bij konijnen en innesteling en vorming van de placenta in de rat, en leidde tot voortijdige sluiting van de ductus arteriosus in de zwangere rat. Maternaal toxische doses van diclofenac werden geassocieerd met dystokie, verlengde dracht, verminderde foetale overleving, en intra-uteriene groeivertraging bij ratten.
- Diclofenac had geen invloed op de vruchtbaarheid van de ouderdieren in ratten. Er werden geen aanwijzingen gevonden van een teratogeen potentieel in standaard embryo-foetale ontwikkelingsstudies in muizen, ratten of konijnen. Diclofenac had geen invloed op de prenatale, perinatale en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen met de uitzondering van de effecten op de foetus bij maternaal toxische doses.

De effecten van diclofenac op de reproductie parameters en de bevalling en ook de vernauwing van de ductus arteriosus *in utero* zijn farmacologische gevolgen van deze klasse van prostaglandinesyntheseremmers (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- Siliciumdioxide (colloïdaal) (E551)
- Calciumfosfaat
- Magnesiumstearaat (E470b)
- Maïszetmeel
- Povidon (E1201)
- Natriumzetmeelglycolaat
- Cellulose (microkristallijn) (E460)
- Rood ijzeroxide (E172)
- Titaandioxide (E171)
- Polyethyleenglycol 8000
- Sucrose
- Talk (E553b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

20 stuks in blisterverpakking (Al/PVC/PE/PVDC of Al/PVC/PCTFE);  
500 stuks in tablettenflacon (HDPE).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Novartis Pharma B.V.  
Haaksbergweg 16  
1101 BX Amsterdam

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

In het register ingeschreven onder:  
Cataflam 50, omhulde tabletten 50 mg

RVG 13245

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 1989

Datum van laatste verlenging: 26 juni 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6, 6.5 en 6.6: 26 augustus 2022