

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

Cataflam 50, omhulde tabletten 50 mg

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

Elke omhulde tablet bevat 50 mg diclofenackalium.

Elke tablet bevat ongeveer 67 mg sucrose (zie rubriek 4.4).

Voor een 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**

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***

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

#### ***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.

### ***Kinderen en adolescenten***

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.
- Actieve maag- of darmzweer, -bloeding of -perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastrointestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAID-behandeling.
- Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of -bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig lever-, nier- of hartfalen (zie rubriek 4.4 ).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's, is Cataflam gecontraïndiceerd bij 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.

### **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).

Gelijktijdig gebruik van Cataflam met systemische NSAID's, waaronder selectieve cyclooxygenase-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.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen. Het wordt vooral aanbevolen om bij jongere oudere patiënten of ouderen met een laag lichaamsgewicht de laagste dosis toe te passen die nog werkzaam is.

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 Cataflam op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

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.

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

### ***Gastrointestinale effecten***

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

Zoals bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Cataflam aan patiënten met symptomen die duiden op gastrointestinale aandoeningen, zweren of perforaties of met een voorgeschiedenis, die duidt op een maag- of darmzweer, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8). Het risico op een gastrointestinale bloeding is groter naarmate de dosering van het NSAID hoger is en, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, met name als er complicaties als bloedingen of perforaties zijn opgetreden en bij ouderen. Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastrointestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

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).

### ***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).

### ***Effecten op de huid***

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

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

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

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of een lichte of gematigde vorm van congestief hartfalen moeten nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

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 langdurige behandeling, geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijv. 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 Cataflam na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

### ***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 bloedingstijd 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.

### ***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.

## **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 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. 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 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.

### ***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.

### ***Chinolonen***

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

### ***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.

### ***Sterke CYP2C9 remmers***

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

### ***Fenytoïne***

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

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

### ***Zwangerschap***

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%.

Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesynthaseremmers 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 prostaglandinesynthaseremmer 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 mag Cataflam niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als Cataflam 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 prostaglandinesynthaseremmers 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-hydroamniose;
- de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen 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.
- Tengevolge hiervan is Cataflam gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

### ***Borstvoeding***

Evenals bij andere NSAID's, gaat diclofenac in zeer geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Daarom dient Cataflam niet gebruikt te worden tijdens het geven van borstvoeding om bijwerkingen 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**

Patiënten die tijdens het gebruik van Cataflam 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**

### ***Gastrointestinaal***

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

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

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (waaronder hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties, anafylactische en anafylactoïde reacties (waaronder hypotensie en shock).
Zeer zelden:	Angioneurotische 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, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident.
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Visusstoornissen, wazig zien, diplopie.
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Vaak:	Vertigo.
Zeer zelden:	Tinnitus, beschadigd gehoor.
<i>Hartaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Palpaties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.

<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, anorexie.
Zelden:	Gastritis, gastrointestinale bloeding, haematemesis, bloedige diarree, melaena, gastrointestinale 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, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.
<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:	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>	
Zeer zelden:	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zelden:	Oedeem.

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 (bijv. myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4.).

#### 4.9 Overdosering

### ***Symptomen***

Er is geen typisch symptoombeeld na overdosering van diclofenac. 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, 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.

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.

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 (wondoeдем).

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.

### Verdeling

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 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, 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.

### **Karakteristieken bij patiënten**

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 cumulatie optreedt van het onveranderde werkzaam bestanddeel 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**

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.

## **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).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1

6824 DP Arnhem

Telefoon: 026 - 37 82 111

E-mail: mid.phnlar@novartis.com

## **8. NUMMER(S) 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/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

26 juni 1989

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft 4.3, 4.4, 4.5 en 4.8: 13 december 2011.