

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenacnatrium Disphar Retard 100, tabletten met gereguleerde afgifte 100 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bovengenoemde tabletten bevatten per tablet met gereguleerde afgifte 100 mg diclofenacnatrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte 100 mg.
Roze, ronde filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: chronische polyarthritis, artrosen met inbegrip van spondylartrosen.
- Periarthritis humeroscapularis.

De tabletten met gereguleerde afgifte zijn niet geschikt voor acute indicaties of wanneer snelle pijnstilling gewenst is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gebruikelijke dosering van de tabletten met gereguleerde afgifte is éénmaal daags. Zo nodig kan de dosis verhoogd worden tot 150 mg per dag door 2 tabletten van 75 mg toe te dienen of door naast een tablet van 100 mg, maagsapresistente tabletten of zetabletten van 25 mg of 50 mg toe te dienen.

Ter vermindering van nachtelijke pijn en ochtendstijfheid kan een gecombineerde behandeling plaatsvinden met maagsapresistente tabletten overdag en een zetablet of een tablet met gereguleerde afgifte van 75 mg of 100 mg die voor het slapen gaan wordt toegediend (tot een maximum van samen 150 mg per etmaal).

Oudere patiënten moeten worden behandeld met de laagst mogelijke dosis die nog effectief is.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste 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 4.4).

De tabletten mogen niet worden gedeeld of gekauwd. De tabletten moeten zonder te kauwen met vloeistof heel doorgeslikt worden, bij voorkeur vóór de maaltijd.

Retard tabletten van 100 mg mogen niet door kinderen worden gebruikt.

Reumatoïde arthritis

De aanvangsdosis voor volwassenen bedraagt in de regel 150 mg per dag, de onderhoudsdosis 75-100 mg per dag.

Osteoartrose

Afhankelijk van de ernst van de pijn bedraagt de aanvangsdosis 100-150 mg per dag; de onderhoudsdosis is meestal 75-100 mg per dag.

Periarthritis humeroscapularis

Afhankelijk van de ernst van de pijn bedraagt de aanvangsdosis meestal 150 mg per dag. Daarna vermindert men de dosis op geleide van de klachten.

4.3 Contra-indicaties

- Manifeste of anamnestiche ulcus ventriculi en duodeni en maagbloedingen.
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen
- Zoals ook geldt voor andere prostaglandinesynthetaseremmers, is diclofenacnatrium gecontraïndiceerd bij astmatische patiënten, bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere medicamenten met een remmend effect op prostaglandinesynthetase een astma-aanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden zijn.
- Cerebrovasculaire bloedingen.
- Bloeddyscrasieën (in de anamnese).
- Beenmergdepressie.
- Ernstige levercirrose.
- Ernstig hartfalen.
- Ernstige nierfunctiestoornissen.
- Zwangerschap in het derde trimester.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste 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 gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

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 is 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 voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met

risicofactoren. voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Gastro -intestinale effecten

Gastro-intestinale bloeding of ulceraties/perforaties hebben in het algemeen bij oudere patiënten ernstiger gevolgen dan bij jonge patiënten. Zij kunnen met en zonder prodromale verschijnselen optreden. Bij het optreden van gastro-intestinale bloeding of ulceraties bij met Diclofenac natrium behandelde patiënten moet de medicatie worden gestaakt.

Een strikte nauwkeurigheid bij het stellen van de diagnose en een nauwlettende medische controle is vereist bij de behandeling van patiënten met gastro-intestinale klachten of met ulcus ventriculi en duodeni in de anamnese, met colitis ulcerosa of met morbus Crohn, alsmede van patiënten met een sterk verminderde leverfunctie. Bij deze risicogroepen dient de dosering van Diclofenacnatrium Disphar insluitend plaats te vinden.

Risicopatiënten

Wegens de belangrijke rol van de prostaglandinen bij het handhaven van de nierdoorbloeding, mag Diclofenacnatrium Disphar slechts met bijzondere voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, bij ouderen en bij patiënten die met diuretica worden behandeld en in gevallen van extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, b.v. in de peri- of postoperatieve fase van grote chirurgische ingrepen. In zulke gevallen moet de nierfunctie van de met diclofenacnatrium behandelde patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd. Na staking van de therapie treedt als regel herstel op van de toestand vóór de behandeling.

Het gebruik van diclofenacnatrium kan tijdelijk de trombocytenaggregatie remmen. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie ook onder "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van bejaarde patiënten. Het wordt vooral aanbevolen om bij gebrekkige oudere patiënten of bij hen die een laag lichaamsgewicht hebben, de kleinste dosis toe te passen die nog werkzaam is.

Bij patiënten met hepatische porfyrie mag diclofenacnatrium slechts met voorzichtigheid worden toegepast, omdat het een aanval van acute porfyrie kan veroorzaken.

Zoals ook geldt voor andere prostaglandinesynthetaseremmers kunnen allergische reacties, met inbegrip van anafylactische/anafylactoïde reacties optreden ook zonder dat de patiënt vroeger met het geneesmiddel in contact is geweest.

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

Bij het optreden van ulcus pepticum of een gastro-intestinale bloeding tijdens de therapie met Diclofenacnatrium Disphar dient de behandeling te worden gestaakt.

Controles, die noodzakelijk zijn in verband met een langere therapieduur:

Bij langere therapieduur is controle van de leverfunctie als voorzorgsmaatregel aan te bevelen. Indien er abnormale uitkomsten van de leverfunctietests blijven bestaan of de resultaten slechter worden of als er andere verschijnselen optreden (b.v. eosinofilie, huiduitslag enz.), dient de behandeling met diclofenacnatrium te worden gestaakt. Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden.

Bij langere therapieduur zijn, zoals ook het geval is bij andere prostaglandinesynthetaseremmers, controles van het bloedbeeld aan te bevelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium of digoxine

Bij gelijktijdige inname kan diclofenac de plasmaspiegels van lithium of digoxine verhogen.

Diuretica

Verschillende prostaglandinesynthetaseremmers kunnen de werking van diuretica remmen. Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica kan tot verhoogde kaliumgehalten in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt, die gehalten regelmatig te bepalen.

Anticoagulantia

Er zijn uit (kleinschalige) onderzoeken met diclofenac geen aanwijzingen verkregen voor een klinisch relevante interactie met acenocoumarol en fenprocoumon. Het is echter raadzaam om bij een patiënt, die met een coumarinederivaat behandeld wordt, aan het begin van een gecombineerde therapie met Diclofenacnatrium Disphar één of meer extra controles van de protrombinetijd of de trombotesttijd te laten verrichten, omdat bloedingen –weliswaar zelden– toch zijn beschreven.

Zoals ook het geval is bij andere prostaglandinesynthetaseremmers, kan diclofenac tijdelijk de trombocytenuitstrooming verminderen.

Antidiabetica

Klinische studies hebben aangetoond, dat diclofenacnatrium samen met orale antidiabetica kan worden toegepast zonder hun effect te beïnvloeden. Er zijn echter daarnaast toch ook enige zeer zeldzame berichten, dat er bij gelijktijdige behandeling met diclofenacnatrium hetzij hyper- of hypoglykemische effecten optraden, die een wijziging van de dosis van de antidiabetica nodig maakten.

Glucocorticoiden

Een gelijktijdige toediening van glucocorticoiden en prostaglandine-synthetaseremmers, die om therapeutische redenen soms nodig kan zijn, kan gastro-intestinale bijwerkingen versterken.

Andere prostaglandinesynthetaseremmers

Een gelijktijdige behandeling met twee of meer prostaglandinesynthetaseremmers verhoogt de kans op het optreden van bijwerkingen.

Methotrexaat

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.

Ciclosporines

Prostaglandinesynthetaseremmers kunnen door hun effecten op renale prostaglandinen een verhoogde nefrotoxiciteit van ciclosporine veroorzaken.

Antibacteriële chinolonen

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van prostaglandine synthese 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 prostaglandine synthese remmers 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 prostaglandine synthese remmers in 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 in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese (zie rubriek 5.3). Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet diclofenac niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als diclofenac wordt gebruikt bij 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 prostaglandine synthese remmers 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 aan:
- mogelijk verlenging van de bleedingstijd, 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.

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

Lactatie

Na orale doses van 150 mg per dag gaat de werkzame stof slechts in zulke kleine hoeveelheden in de moedermelk over, dat geen ongewenste effecten op de zuigeling te verwachten zijn. Diclofenac kan gedurende de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van diclofenac 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 overwogen worden.

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

Bij het optreden van duizeligheid of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel, inclusief visusstoornissen, moet de patiënt er van 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 volgende overeenkomst: Zeer vaak (>10%); vaak (>1%, < 10%); soms (>0.1%, <1%); zelden (>0.01%, <0.1%); zeer zelden (<0.01%), inclusief incidentele meldingen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Daling van het Hb-gehalte en de hematocriet, eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose, hemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheidsreacties, zoals astma, anafylactische/anafylactoïde systemische reacties inclusief hypotensie, vasculitis, pneumonitis.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Hoofdpijn, duizeligheid.

Zelden: Slaperigheid, gevoelsstoornissen, met inbegrip van paresthesie, geheugenstoornis, desoriëntatie, slapeloosheid, prikkelbaarheid, convulsies, depressie, angstgevoelens, nachtmerries, tremor, psychotische reacties, smaakstoornissen, aseptische meningitis.

Oogaandoeningen

Zelden: Visusstoornissen (troebel zicht, diplopie).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: Gehoorstoornissen, tinnitus.

Hartaandoeningen

Zelden: Palpitatie, pijn op de borst. Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

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).

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Epigastrische pijn, andere gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken, oprispingen, diarree, abdominale krampen, dyspepsie, flatulentie, anorexie, gastro-intestinale bloeding, gastro-intestinaal ulcus met of zonder bloeding of perforatie.

Zelden: Pancreatitis, haematemesis, melaena, bloederige diarree, onderbuikklachten (zoals aspecifieke hemorragische colitis of exacerbatie van colitis ulcerosa of van Morbus Crohn), stomatitis aphthosa, glossitis, laesies van de oesophagus, constipatie, diafragma-achtige intestinale vernauwing.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhogingen van de gehalten aan serum-amino-transferase-enzymen (ASAT, ALAT).

Zelden: Hepatitis met of zonder geelzucht, fulminante hepatitis.

Verder is stijging van de alkalische fosfatase activiteit en van het glucosegehalte in het bloed waargenomen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Perifere oedemen en huidreacties zoals uitslag.

Zelden: Urticaria, vorming van blaasjes, eczeem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, Lyell's syndroom (acute toxische epidermolyse), haaruitval, fotosensibilisatie, purpura met inbegrip van allergische purpura, erythrodermie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Oedeem, acute nierinsufficiëntie, hematurie, proteïnurie, interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, papillaire necrose.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen typisch symptomenbeeld 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 vergiftiging met prostaglandine-synthetaseremmers is ondersteunend en symptomatisch.

Zo spoedig mogelijk na het innemen van Diclofenacnatrium Disphar moet getracht worden, de absorptie door middel van maagspoeling en behandeling met geactiveerde kool te verhinderen. Na het maagspoelen moet naast geactiveerde kool ook een laxans, bij voorkeur natriumsulfaat, worden toegediend.

De behandeling van complicaties zoals hypotensie, nierinsufficiëntie, convulsies, gastro-intestinale irritaties en ademdepressie is ondersteunend en symptomatisch.

Specifieke therapieën, zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie zijn vermoedelijk van geen nut voor de eliminatie van prostaglandinesynthetaseremmers tengevolge van de hoge proteïnebinding en de intensieve stofwisseling van die geneesmiddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische middelen, azijnzuurderivaten en verwante stoffen; ATC-code: M01AB05

Diclofenacnatrium Disphar bevat de prostaglandinesynthetase-remmende stof diclofenacnatrium. Dit is een fenylazijnzuur-derivaat 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 van Diclofenacnatrium Disphar 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 Diclofenacnatrium Disphar een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van ontsteking en zwelling.

Bovendien hebben klinische onderzoeken aangetoond, dat Diclofenacnatrium Disphar de intensiteit van bloeding en pijn bij primaire dysmenorroe vermindert.

De werkzame stof wordt door de Diclofenacnatrium Disphar Retard tabletten gereguleerd afgegeven. Hierdoor wordt de werking van de tablet verlengd.

Diclofenacnatrium Disphar Retard tabletten behoeven slechts éénmaal per dag te worden ingenomen, waardoor de behandeling gemakkelijker wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Diclofenac wordt uit de Diclofenacnatrium Disphar Retard tabletten volledig geabsorbeerd. Als gevolg van de vertraagde afgifte van de werkzame stof zijn de maximale plasmaconcentraties lager dan die welke na toediening van de conventionele doseringsvormen verkregen worden.

Daar staat tegenover, dat die concentraties nog uren na het bereiken van de piek-waarden meetbaar zijn. De gemiddelde waarde van de plasmaconcentratie van 0,43 µg/ml (1,35 µmol/l) wordt gemiddeld ongeveer 5 uur na het innemen van een retard tablet à 100 mg bereikt.

Bij gebruik van tabletten met gereguleerde afgifte is een snelle werking niet noodzakelijk. Diclofenacnatrium Retard bevat een hogere dosis diclofenac. Om de kans op gastro-intestinale bijwerkingen tot een minimum te beperken moet Diclofenacnatrium Retard bij voorkeur tijdens de maaltijd worden ingenomen.

Ongeveer de helft van de werkzame stof wordt gedurende de eerste passage door de lever gemetaboliseerd (first-pass effect), waardoor de AUC (area under the curve) bij orale of rectale toediening ongeveer half zo groot is als na een equivalente parenterale toediening.

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 0,12-0,17 l/kg.

Diclofenac gaat in de synoviale vloeistof over, waar 2 tot 4 uur nadat de hoogste plasmaconcentraties 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 maximale plasmaconcentraties, zijn de concentraties van de werkzame stof daardoor in de synoviale vloeistof al hoger dan in het plasma en zij blijven hoger tot 12 uur na de toediening.

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 + of – standaarddeviatie). De terminale halfwaardetijd in het plasma bedraagt 1 tot 2 uur.

Vier van de metabolieten, inclusief de beide actieven, hebben ook een korte plasma-halfwaardetijd van 1-3 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 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

NSAID's vertonen teratogene effecten in dierstudies. Diclofenac remt ovulatie in konijnen, veroorzaakt gespleten gehemelte in muizen, en remt implantatie en aanleg van de placenta in ratten. Toxische doses in ratten zijn geassocieerd met dystocia, verlengde zwangerschap, verlaagd foetaal gewicht en groei, en verminderde foetale overleving. Een bekend effect van remming van de prostaglandine synthese is sluiting van de ductus arteriosus. Preklinische gegevens uit onderzoeken naar 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

Saccharose, cetylalcohol, watervrij colloïdaal siliciumdi-oxide, magnesiumstearaat, polyvidon, rood ijzeroxide (E 172), titaandioxide (E 171), methylhydroxypropylcellulose, polysorbaat 80 en talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diclofenacnatrium Disphar Retard 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte: doosje met 30 tabletten (3 strips (Al/PVC) à 10 tabletten) en flacon (PP) met PE deksel à 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

Disphar International B.V.
Winkelskamp 6
7255 PZ Hengelo (Gld.)

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

Diclofenacnatrium Disphar Retard 100, tabletten met gereguleerde afgifte 100 mg zijn ingeschreven onder RVG 20740.

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

11 november 1996

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste herziening betreft rubriek 4.4.: 26 juli 2010