

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKARAKTERISTIEKEN

1. Naam van het geneesmiddel

Diclofenac Na CF retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Diclofenac Na CF retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per tablet met gereguleerde afgifte respectievelijk 75 mg en 100 mg diclofenacnatrium. Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Tabletten met gereguleerde afgifte.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutisch indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De gebruikelijke aanvangsdosis is 100 – 150 mg, toe te dienen als 1 tablet Diclofenac Na 100 mg met gereguleerde afgifte of twee tabletten Diclofenac Na 75 mg met gereguleerde afgifte. In het geval van Diclofenac Na 100 mg met gereguleerde afgifte kan de dosis worden verhoogd tot 150 mg per dag door bovendien maagsapresistente tabletten of zetabletten à 25 mg of 50 mg voor te schrijven.

Indien de ziektesymptomen 's nachts of 's ochtends het hevigst blijven, moeten de Diclofenac Na tabletten met gereguleerde afgifte bij voorkeur 's avonds worden ingenomen.

Men moet de tabletten bij voorkeur tijdens de maaltijd, met vloeistof heel doorslikken. De tabletten niet doorbreken of stukbijten.

Diclofenac Na 75 mg met gereguleerde afgifte en Diclofenac Na 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn niet geschikt voor kinderen, gezien de doseringssterkte.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-2

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.)

4.3 Contra-indicaties

Ernstig hartfalen.

Manifest of anamnestic ulcus ventriculi, ulcus duodeni, cerebrovasculaire bloedingen en maagbloedingen.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

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.

Derde trimester van de zwangerschap.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere 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 ischemisch 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).

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-3

Gastro-intestinale bloedingen 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 diclofenacnatriumbehandelde patiënten moet de medicatie worden gestaakt.

Risicopatiënten

Een strikte nauwkeurigheid bij het stellen van de diagnose en nauwlettende medische controle is vereist bij de behandeling van patiënten met gastro-intestinale klachten, ulcus ventriculi of ulcus duodeni in de anamnese, met colitus ulcerosa of met Morbus Crohn, alsmede van patiënten met een sterk verminderde leverfunctie, of met stoornissen in de bloedstolling, zoals patiënten met haemorrhagische diathese (zie ook onder "Interacties").

Bij deze risicogroepen dient de dosering van diclofenacnatrium insluipend plaats te vinden.

Wegens de belangrijke rol van de prostaglandinen bij het handhaven van de nierdoorbloeding, mag diclofenacnatrium slechts met bijzondere voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, bij ouderen en bij patiënten, die met diuretica behandeld worden 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 diclofenacnatriumbehandelde patiënten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd.

Na staking van de therapie treedt als regel herstel op van de toestand vóór de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van bejaarde patiënten.

Het wordt vooral aanbevolen, om bij verzwakte 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.

Controles, die noodzakelijk zijn in verband met een lange 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.

Het gebruik van Diclofenac CF kan de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-4

problemen hebben bij het zwanger worden of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet onthouding van Diclofenac overwogen worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- **Anticoagulantia**

Er zijn uit (kleinschalige) onderzoeken met diclofenacnatrium geen aanwijzingen verkregen voor een klinische relevante interactie met acenocoumarol en fenprocoumon. Het is echter desondanks raadzaam om bij een patiënt, die met een coumarinederivaat wordt behandeld, aan het begin van een gecombineerde therapie met diclofenacnatrium één of meer extra controles van de protrombinetijd of de thrombotesttijd te laten verrichten, omdat bloedingen –weliswaar zelden- toch zijn beschreven. Zoals ook het geval is bij andere prostaglandinesynthetaseremmers, kan diclofenacnatrium in een hoge dosis (200 mg) 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 hypo-glykemische effecten optreden, die een wijziging van de dosering van de antidiabetica nodig maakten.

- **Lithium of digoxine**

Bij gelijktijdige inname kan diclofenacnatrium 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.

- **Glucocorticoïden**

Een gelijktijdige toediening van glucocorticoïden en prosta-glandinesynthetaseremmers, 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**

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		1.3.1.1-5
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		

Voorzichtigheid is geboden, wanneer diclofenacnatrium minder dan 24 uur vóór of ná de 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 ciclosporines veroorzaken.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

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. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet Diclofenac CF niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als Diclofenac CF 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

alle prostaglandine synthese remmers kunnen de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamnose:

de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap aan:

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

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

Ook bij lactatie dient het gebruik van diclofenacnatrium te worden afgeraden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-6

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken

Bij het optreden van duizeligheid of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel moet de patiënt er van afzien, een voertuig te besturen, of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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 kunnen worden met een toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4.).

Maagdarmkanaal

De volgende gastro-intestinale klachten, die veelal van lichte aard zijn, komen voor: epigastrische pijn en andere gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken, oprispingen, diarree, abdominale krampen, dyspepsie, flatulentie, anorexie.

Verder zijn gerapporteerd: gastro-intestinale bloeding, haematemesis, melaena, ulcus pepticum met of zonder bloeding of perforatie, bloedige diarree en (zeer zelden) onderbuik-klachten (zoals specifieke hemorragische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of van Morbus Crohn), stomatitis aphthosa, glossitis, laesies van de oesophagus, constipatie.

Centraal zenuwstelsel

Bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel, zoals bijv. hoofdpijn, duizeligheid, en -zelden- slaperigheid zijn opgetreden.

Zeer zelden komen voor: gevoelsstoornissen, met inbegrip van paresthesie, geheugenstoornis, desoriëntatie, gezichtsstoornissen (minder scherp zien, diplopie), hardhorigheid, tinnitus, slapeeloesheid, prikkelbaarheid, convulsies, depressie, angstgevoelens, nachtmerries, tremor, psychotische reacties en smaakstoornissen

Huid en overgevoelighedsreacties

Perifere oedemen en huidreacties zoals uitslag en -zelden- urticaria en -zeer zelden- vorming van blaasjes, eczeem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, Lyell's syndroom (acute toxische epidermolyse), haaruitval, fotosensibilisatie, purpura met inbegrip van allergische purpura, erythrodermie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-7

Nier

Zeer zelden zijn waargenomen: acute nierinsufficiëntie, hematurie, proteïnurie, interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, papillaire necrose.

Lever

Er zijn verhogingen van de gehalten aan serum-amino-transferase enzymen (ASAT, ALAT) waargenomen en –zelden- hepatitis met of zonder geelzucht (in enige gevallen fulminant), voorts stijging van alkalische fosfatase-activiteit en van het glucosegehalte in het bloed.

Bloed

Er zijn enige gevallen waargenomen van stoornissen van het bloedbeeld (daling van het Hb-gehalte en de hematocriet, eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose, hemolytische anemie).

Andere orgaansystemen

Zeer zelden zijn voorts gerapporteerd: impotentie (de samenhang met diclofenacnatrium is overigens twijfelachtig), palpitatie, pijn in de borst.

4.9 Overdosering

Er is geen typisch symptomenbeeld na overdosering van diclofenac.

De behandeling van acute vergiftigingen met prostaglandinesynthetaseremmers is ondersteunend en symptomatisch.

Zo spoedig mogelijk na het innemen van orale vormen van diclofenacnatrium moet worden getracht, 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 hypertensie, 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 eiwitbinding en de intensieve stofwisseling van die geneesmiddelen.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Diclofenacnatrium is een prostaglandinesynthetaseremmende stof. Het is een fenylazijnzuurderivaat met antiflogistische, antipyretische en analgetische eigenschappen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-8

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 ontsteking, pijn en koorts.

De ontstekingsremmende en pijnstillende eigenschappen komen bij reumatische ziekten klinisch tot uiting in een duidelijke verbetering van klachten, zoals pijn bij rust, pijn bij beweging, ochtendstijfheid, gewrichtszwelling en in een verbetering van de functie.

De werkzame stof wordt door de tabletten gereguleerd afgegeven. Diclofenacnatrium tabletten met geregleerde afgifte zijn speciaal geschikt voor die patiënten die een dagelijkse dosering van 100 mg nodig hebben. Bij deze patiënten behoeft dit middel slechts éénmaal per dag te worden ingenomen, waardoor de behandeling gemakkelijker wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Uit de renale uitscheiding van diclofenacnatrium en zijn metaboliëten valt af te leiden dat uit tabletten met geregleerde afgifte verhoudingsgewijs dezelfde hoeveelheid diclofenacnatrium vrijkomt en gabsorbeerd wordt als uit de maagsapresistente tabletten. Waarschijnlijk als gevolg van een snelheidsafhankelijk firstpass effect is de systemische beschikbaarheid van diclofenacnatrium uit tabletten met geregleerde afgifte 82% tot 84% van dezelfde dosis toegediend als maagsapresistente tabletten.

Als gevolg van de vertraagde afgifte van de werkzame stof zijn de maximale plasmaconcentraties lager dan die welke na de toediening van de conventionele doseringsvormen worden verkregen.

Na het innemen van Diclofenac Na 100 mg tabletten met geregleerde afgifte tijdens of na een maaltijd begint de absorptie later dan na toediening op een nuchtere maag. Gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 0,5 µg/ml (1,6 µmol/l) worden gemiddeld 4 uur na inname van een tablet met geregleerde afgifte van 100 mg bereikt. Daar staat tegenover dat een concentratie van 13 ng/ml (40 nmol/l) nog 24 uur na inname van Diclofenac Na 100 mg tabletten met geregleerde afgifte gevonden wordt.

Omdat de werkzame stof tijdens de eerste leverpassage ("first-pass") ongeveer voor de helft gemetaboliseerd wordt, is de biologische beschikbaarheid ongeveer half zo groot bij orale toediening als die na parenterale toediening van een even grote dosis. Diclofenacnatrium wordt voor 99,7% aan serumproteïnen gebonden. De totale plasmaklaring van diclofenacnatrium is 263 ± 56 ml/min. (gemiddelde waarde ± standaarddeviatie).

De terminale halfwaardetijd bedraagt 1 tot 2 uren na intraveneuze of orale toediening van conventionele toedieningsvormen.

Het farmacokinetische gedrag van Diclofenacnatrium blijft ook bij herhaalde toedieningen onveranderd.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescriber information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-9

Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht worden genomen.

De dalconcentraties bedragen circa 22 ng/ml (70 nmol/l) gedurende de behandeling met Diclofenac Na 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte eenmaal daags.

Diclofenac gaat in de synoviale vloeistof over, waar, 2 tot 4 uren nadat de hoogste plasmaconcentraties bereikt zijn, maximale waarden worden gemeten. De schijnbare halfwaardetijd voor de eliminatie uit de synoviale vloeistof is 3 tot 6 uren.

De concentraties van de werkzame stof zijn derhalve reeds 4 tot 6 uren na de toediening in de synoviale vloeistof hoger dan in het plasma en zij blijven hoger tot 12 uren na de toediening.

De biotransformatie van diclofenacnatrium vindt ten dele plaats door binding van het intacte molecuul aan glucuronzuur, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering, gevolgd door binding aan glucuronzuur.

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.

Onderzoekingen met enkelvoudige intraveneuze doses van 50 mg ¹⁴C-diclofenac bij 4 patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie (kreatinineklaring 3 tot 42 ml/min.) toonden aan, dat de aanvangswaarden van de radioactiviteit in het plasma van dezelfde orde van grootte waren als die van personen met een normale nierfunctie.

De biologische beschikbaarheid was alleen bij patiënten met een kreatinineklaring van slechts 3 ml/min. Duidelijk vergroot.

De vertraging van de eliminatie trad hoofdzakelijk op bij de conjugaten van diclofenacnatrium en van zijn primaire metabolieten.

De plasmaconcentratie van metabolieten van diclofenacnatrium bij elkaar bleek ingeval van nierinsufficiëntie toe te nemen, maar de eliminatie verschilde van de eerste 24 uur niet van die van patiënten met een normale nierfunctie.

Bij ernstige nierinsufficiëntie kunnen de steady state concentraties van alle metabolieten van diclofenacnatrium bij elkaar bij een dosering van 100 mg per dag viermaal zo hoog worden als bij personen met een normale nierfunctie.

Daar staat echter tegenover, dat die metabolieten voor een groot deel als farmacologisch weinig actieve conjugaten aanwezig zijn en dat de renale klaring gecompenseerd wordt door extra-klaring van moederstof en metabolieten via de gal.

Ook bij verminderde leverfunctie (chronische hepatitis, levercirrose zonder portale decompensatie) kunnen de kinetiek en het metabolisme van diclofenacnatrium dezelfde zijn als die van patiënten met een gezonde lever.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribin information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		1.3.1.1-10
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		

Bij ernstige leverfunctiestoornissen is een nadelig effect op de kinetiek en metabolisme echter niet uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Geen vermeldenswaardige bijzonderheden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1. Lijst van hulpstoffen

Diclofeac Na 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte:

Cetylalcohol, magnesiumstearaat (E 470B), sacharose, watervrij siliciumdioxide (E 551), polyvidone K30 (E 1201)

Diclofenac Na 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte:

Cetylalcohol, magnesiumstearaat (E 470B), sacharose, watervrij siliciumdioxide (E 551), polyvidone K30 (E 1201), polysorbaat 80 (E 433), talk (E553B), ijzeroxide (E 172), titaandioxide (E 171), hydroxypropylmethylcellulose (E 464).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid bedraagt 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

De tabletten moeten droog worden bewaard.

Niet boven 25 °C bewaren.

Geneesmiddelen altijd buiten bereik van kinderen bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Diclofenac Na retard CF 75 mg:

- PP-flacons met PE-deksel: 100 tabletten per flacon.
- Aluminium/PVC blisters in een kartonnen vouwdoos.

Diclofenac Na retard CF 100 mg:

- PP-flacons met PE-deksel: 250 tabletten per flacon.
- Aluminium/PVC blisters in een kartonnen vouwdoos.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribin information
Diclofenac Na retard CF , tabletten m.g.a.	RVG 17504 - 23152	
Diclofenac sodium		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-11

Een patiëntenbijsluiter is bij iedere verpakking toegevoegd.

6.6. Gebruiksaanwijzing/verwerkinginstructies

Niet van toepassing

7 Naam en permanent adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder

RVG 23152, Diclofenac Na retard CF 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
RVG 17504, Diclofenac Na retard CF 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

9. Datum van eerste verlening/hernieuwing van de vergunning

Diclofenac Na retard CF 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: 15 juni 1998
Diclofenac Na retard CF 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: 12 juli 1994

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: augustus 2010

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2010	Authorisation	Disk: JW016069	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------