

1.3.1.1 Summary of Product Characteristics

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diclofenacnatrium Pharmacin 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Bevat per tablet met gereguleerde afgifte 100 mg diclofenacnatrium.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet met gereguleerde afgifte.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische Indicaties**

Symptomatische behandeling van:

- Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma, zoals: reumatoïde arthritis, artrose met inbegrip van spondylartrose.
- Periarthritis humeroscapularis (als gevolg van het analgetisch effect van diclofenacnatrium).

Aangezien de formulering van dit geneesmiddel een vertraagde afgifte formulering is, is het product als zodanig niet geïndiceerd als een snelle intrede van de werking (pijnverlichting) vereist is.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

***Algemene informatie***

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

Wanneer de symptomen vooral 's nachts of 's ochtends optreden, dient Diclofenacnatrium 100 mg bij voorkeur 's avonds te worden ingenomen.

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

***Volwassenen***

De gebruikelijke dosis is 1 tablet Diclofenacnatrium 100 mg met gereguleerde afgifte per dag. Zo nodig kan de dosis worden verhoogd tot 150 mg per dag door bovendien maagsapresistente tabletten à 25 mg of 50 mg voor te schrijven.

***Ouderen***

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

***Kinderen***

Diclofenacnatrium 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn niet geschikt voor kinderen, gezien de doseringssterkte.

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAID-behandeling

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

- 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 Diclofenacnatrium 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**

##### **Waarschuwingen**

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. In het algemeen zijn bij oudere patiënten de gevolgen ernstiger. Indien bij de behandeling met Diclofenacnatrium gastrointestinale bloedingen of ulceraties optreden, moet de medicatie worden gestaakt.

Ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom 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 Diclofenacnatrium, dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalaesies of bij enig ander teken van overgevoeligheid.

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

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

##### *Kinderen*

Diclofenacnatrium 100 mg wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen, gezien de doseringssterkte.

##### **Voorzorgen**

###### **Algemeen**

Het gelijktijdig gebruik van Diclofenacnatrium 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.

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

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

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met geregeleerde afgifte

---

of leverfunctie hebben. Daarom is nauwgezette controle vereist.

Diclofenacnatrium dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met systemische lupuserythematoses en MCTD (mixed connective tissue disease).

Het gebruik van Diclofenacnatrium 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 Diclofenacnatrium overwogen te worden.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### ***Preëxistent astma***

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

#### ***Gastrointestinale effecten***

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

Om het risico op gastrointestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder wanneer er complicaties als bloedingen of perforaties zijn opgetreden en bij ouderen, dient de behandeling te worden gestart en gecontinueerd met de laagste effectieve dosis.

Combinatietherapie met beschermende middelen (zoals protonpompremmers of misoprostol) dient in overweging te worden genomen voor deze patiënten en ook voor patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen moeten gebruiken die een lage dosis acetylsalicylzuur bevatten of andere geneesmiddelen die het gastrointestinale risico waarschijnlijk vergroten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastrointestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, dienen ieder ongewoon abdominaal symptoom te melden (in het bijzonder gastrointestinale bloedingen). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten, die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het risico op een ulceratie of bloeding kunnen vergroten, zoals systemische corticosteroïden, anticoagulantia, antitrombotica of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (zie rubriek 4.5). NSAID's moeten voorzichtig worden gegeven aan patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

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

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of een lichte of gematigde vorm van congestief hartfalen moeten nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd worden aangezien vochtretentie en

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

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 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 Diclofenacnatrium na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden vóór een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

#### ***Hepatische effecten***

Nauwlettende medische controle is vereist wanneer Diclofenacnatrium worden 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 Diclofenacnatrium is regelmatige controle van de leverfunctie als voorzorgsmaatregel aan te bevelen. Indien er abnormale uitkomsten van de leverfunctietesten blijven bestaan of als de resultaten slechter worden, als zich klinische tekenen of symptomen ontwikkelen die wijzen op een leverziekte of als er andere verschijnselen optreden (bijvoorbeeld eosinofilie, huiduitslag, enz.), dient de behandeling met Diclofenacnatrium, tabletten met gereguleerde afgifte te worden gestaakt. Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden bij het gebruik van diclofenac.

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

#### ***Renale effecten***

Aangezien vochtretentie en oedeem gemeld zijn in relatie tot NSAID gebruik, waaronder diclofenac, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bij ouderen en bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met diuretica of geneesmiddelen die een significante invloed hebben op de nierfunctie. Dit geldt ook voor patiënten met substantieel extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijvoorbeeld in de peri- of postoperatieve fase van grote chirurgische ingrepen (zie rubriek 4.3). In zulke gevallen moet de nierfunctie van de met Diclofenacnatrium 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 Diclofenacnatrium, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptor-antagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (zie rubriek 4.5).

#### ***Hematologische effecten***

Zoals ook bij andere NSAID's, wordt bij langere behandeling met Diclofenacnatrium controle van het bloedbeeld aanbevolen.

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

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

Dit geneesmiddel bevat sacharose (sucrose). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactosemalabsorptie 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 plasmaspiegel van digoxine verhogen. Controle van de digoxine serumconcentratie wordt aanbevolen.

### ***Diuretica en antihypertensiva***

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen de werking van diuretica en antihypertensiva verminderen. Daarom dient deze combinatie met voorzichtigheid te worden toegepast en dient de bloeddruk van patiënten en in het bijzonder ouderen periodiek te worden gecontroleerd. Als NSAID's, waaronder diclofenac, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen (dat gewoonlijk reversibel is), bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (bijvoorbeeld ouderen of gedehydrateerde patiënten). Daarom dient deze combinatie met voorzorg te worden gegeven, vooral aan ouderen. Patiënten dienen voldoende te worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie 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 corticosteroiden***

Gelijktijdige toediening van diclofenac met andere systemische NSAID's of corticosteroiden kan de frequentie van gastrointestinale bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur verlaagt de plasmaconcentratie van diclofenac, zonder van invloed te zijn op het klinische effect.

### ***Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers***

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

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

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

### ***Antidiabetica***

Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac samen met orale antidiabetica kan worden toegepast zonder hun klinische effect te beïnvloeden. Er zijn echter incidentele meldingen, dat bij gelijktijdige behandeling met diclofenac hyper- of hypoglykemische effecten optraden, die een wijziging van de dosis van de antidiabetica nodig maakten. Daarom wordt controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij gelijktijdige behandeling.

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

#### ***Methotrexaat***

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

#### ***Ciclosporine***

Evenals bij andere NSAID's kan diclofenac door zijn effect op renale prostaglandinen een verhoogde nefrotoxiciteit van ciclosporine veroorzaken. Bovendien is gemeld dat ciclosporine de plasmaconcentraties van diclofenac met 100% kan verhogen. Daarom dient diclofenac in een lagere dosering te worden gegeven dan die gebruikt zou worden bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken.

#### ***Chinolonen***

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

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

Colestipol/colestyramine kan de absorptie van diclofenac vertragen of verminderen. Daarom wordt aanbevolen om Diclofenacnatrium 100 mg ten minste 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na toediening van colestipol/colestyramine in te nemen.

## **4.6 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, waaronder cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hadden gekregen gedurende de periode van organogenese. Uit standaard preklinische dierstudies is gebleken dat er geen bewijs is, dat diclofenac mogelijk teratogeen is in muizen, ratten of konijnen. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet Diclofenacnatrium niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als Diclofenacnatrium wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-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 Diclofenacnatrium gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

#### ***Borstvoeding***

Diclofenac gaat in zeer geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Ongewenste effecten op de zuigeling worden niet verwacht. Diclofenacnatrium kan tijdens lactatie in de gebruikelijke doseringen worden gegeven.

#### ***Vruchtbaarheid***

Het gebruik van Diclofenacnatrium 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 Diclofenacnatrium overwogen worden.

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

Patiënten die tijdens het gebruik van Diclofenacnatrium visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, somnolentie of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel ervaren, moeten ervan afzien een voertuig te besturen of machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

zeer vaak (>1/10);

vaak (>1/100, ≤1/10);

soms (>1/1.000, ≤1/100);

zelden (>1/10.000, ≤1/1.000);

zeer zelden (≤1/10.000).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij Diclofenacnatrium tabletten met gereguleerde afgifte en/of andere farmaceutische toedieningsvormen van diclofenac bij kort of langdurig gebruik.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zelden: Trombocytopenie, leukopenie, anemie (waaronder hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden: Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde systemische reacties (waaronder hypotensie en shock), angioneurotisch oedeem (waaronder gezichtsoedeem).

#### *Psychische stoornissen*

Zelden: Desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen, angst.

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid.

Zelden: Slaperigheid, paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremor, aseptische meningitis, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident.

#### *Oogaandoeningen*

Zelden: Visusstoornissen, wazig zien, diplopie.

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

#### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Vaak: Vertigo.  
Zelden: Tinnitus, beschadigd gehoor.

#### *Hartaandoeningen*

Zelden: Palpaties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.

#### *Bloedvataandoeningen*

Zelden: Hypertensie, vasculitis.

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Zelden: Astma (inclusief dyspneu), pneumonitis.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, anorexie.  
Zelden: Gastritis, gastrointestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastrointestinale ulcera (met of zonder bloeding of perforatie), colitis (waaronder hemorrhagische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis, glossitis, oesofageale afwijking, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.

#### *Lever- en galaandoeningen*

Vaak: Verhoging van transaminases.  
Zelden: Hepatitis, geelzucht, leverafwijking, fulminante hepatitis.  
Zeer zelden: Levernecrose, leverfalen.

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Vaak: Uitslag.  
Zelden: Urticaria, vorming van blaasjes, eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura (waaronder allergische purpura), pruritus.

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Zelden: Acut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

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

## **4.9 Overdosering**

### ***Symptomen***

Er is geen typisch symptomenbeeld na overdosering met Diclofenacnatrium. Overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, gastrointestinale bloeding, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In het geval van een aanzienlijke vergiftiging kunnen acut nierfalen en leverschade optreden.

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

#### **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 afwijkingen en ademhalingsdepressie.

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Diclofenacnatrium 100 mg bevat de prostaglandinesynthetaseremmende stof diclofenacnatrium. Dit is een fenylazijnzuurderivaat met antiflogistische, antipyretische en analgetische eigenschappen.

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 ontstekingen, pijn en koorts.

De ontstekingsremmende en pijnstillende eigenschappen van Diclofenacnatrium 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 gereguleerde 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**

#### **Absorptie**

Uit de renale uitscheiding van diclofenac en zijn gehydroxyleerde metabolieten valt af te leiden dat uit tabletten met gereguleerde afgifte verhoudingsgewijs dezelfde hoeveelheid diclofenac vrijkomt en geabsorbeerd wordt als uit de maagsapresistente tabletten. Waarschijnlijk als gevolg van een snelheidsafhankelijk first-pass effect is de systemische beschikbaarheid van diclofenac uit tabletten met gereguleerde afgifte 82% van dezelfde dosis toegediend als maagsapresistente tabletten.

Als gevolg van de verlengde afgifte van de werkzame stof zijn de piekplasmaconcentraties lager dan die welke na de toediening van de maagsapresistente tabletten worden verkregen.

Na het innemen van Diclofenacnatrium 100 mg tabletten met gereguleerde 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 gereguleerde afgifte van 100 mg bereikt. Daar staat tegenover dat een

### 1.3.1-splabpl

#### Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

concentratie van 13 ng/ml (40 nmol/l) nog 24 uur na inname van Diclofenacnatrium 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte gevonden wordt.

De passage van de maagsapresistente tablet door de maag is trager wanneer de tablet wordt ingenomen met of na de maaltijd dan wanneer de tablet vóór de maaltijd wordt ingenomen. De hoeveelheid geabsorbeerd diclofenac is in beide gevallen hetzelfde. Dit is dan ook de reden waarom maagsapresistente tabletten bij voorkeur vóór de maaltijd moeten worden ingenomen.

Dit in tegenstelling tot tabletten met gereguleerde afgifte, waarbij een snelle werking niet noodzakelijk is. Diclofenacnatrium tabletten met gereguleerde afgifte bevatten een hogere dosis diclofenac. Om de kans op gastrointestinale bijwerkingen tot een minimum te beperken moeten Diclofenacnatrium tabletten met gereguleerde afgifte bij voorkeur tijdens de maaltijd worden ingenomen. Voedsel heeft geen klinisch relevante invloed op de absorptie en de systemische beschikbaarheid van Diclofenacnatrium met gereguleerde afgifte.

Omdat de werkzame stof tijdens de eerste leverpassage ("first-pass") ongeveer voor de helft gemetaboliseerd wordt, is de biologische beschikbaarheid na orale toediening ongeveer de helft zo groot als die na parenterale toediening van een even grote dosis. Het farmacokinetische gedrag blijft ook bij herhaalde toediening onveranderd. Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden. De dalconcentraties bedragen circa 22 ng/ml (70 nmol/l) gedurende de behandeling met Diclofenacnatrium 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte eenmaal daags

#### **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 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 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, 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.

#### **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

### 1.3.1-splabpl

Diclofenacnatrium 100 mg, tablet met gereguleerde afgifte

---

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 preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens van studies naar acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, 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

Cetyl alcohol, magnesium stearaat, sacharose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, polyvidon K30, polysorbaat 80, ijzeroxide (E 172), titaandioxide (E 171), hydroxypropylmethylcellulose, polyethyleenglycol 4000 en lactose.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

### 6.3 Houdbaarheid

Bij bewaring onder de in de navolgende rubriek omschreven condities zijn de tabletten houdbaar tot de op de verpakking achter de aanduiding "niet gebruiken na" vermelde datum. De houdbaarheid bedraagt 60 maanden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De tabletten moeten droog en bij kamertemperatuur (15 - 25°C) worden bewaard.  
Geneesmiddelen altijd buiten bereik van kinderen bewaren.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt per 10 tabletten in Alu-folie/ PVC-folie strips en 3 strips zijn verpakt in een kartonnen vouwdoos. Een patiëntenbijsluiters is bij iedere verpakking toegevoegd.

### 6.6 Gebruiksaanwijzing/ verwerkingsinstructies

Niet van toepassing

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

Pharmacin B.V.  
Molenvliet 103  
3335 LH Zwijndrecht

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

Diclofenacnatrium 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte; RVG 24053

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

25-02-1999

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke herziening van de tekst betreft rubrieken 4 en 5: 8 maart 2010  
Gedeeltelijke herziening van de tekst betreft rubrieken 1 en 7: januari 2011