

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 december 2011
Bladzijde : 1

1. Naam van het geneesmiddel

Diclofenac Na ratiopharm retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. Kwalitatieve en kwantitatieve Samenstelling

Bevat per tablet met gereguleerde afgifte 75 mg diclofenacnatrium.

3. Farmaceutische vorm

Tabletten met gereguleerde afgifte.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische Indicaties

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

Periarthritis humeroscapularis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

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 gebruikelijke aanvangsdosis is 100 -150 mg, toe te dienen als twee tabletten Diclofenac Na ratiopharm retard 75 mg met gereguleerde afgifte.

Indien de ziektesymptomen 's nachts of 's ochtends het hevigst blijven, moeten de Diclofenac Na ratiopharm 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 ratiopharm retard 75 mg met gereguleerde afgifte zijn niet geschikt voor kinderen, gezien de doseringssterkte.

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

Ernstig hartfalen.

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 december 2011
Bladzijde : 2

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.

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).

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.

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.

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 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 (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).

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 colitis 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 insluitend plaats te vinden.

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 december 2011
Bladzijde : 3

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 diclofenacnatrium behandelde 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- **Anticoagulantia**

Er zijn uit (kleinschalige) onderzoeken met diclofenacnatrium geen aanwijzingen verkregen voor een klinisch 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 thrombositijd 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 trombocytenuitputting 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 optraden, die een wijziging van de dosering van de antidiabetica nodig maakten.

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tableten met geregleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 december 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 4

- **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.
- **Glucocorticoiden**
Een gelijktijdige toediening van glucocorticoiden en prostaglandinesynthetaseremmers, 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 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

Over gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens en over de effecten in dierproeven bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Farmacologische effecten zoals weeënremming en voortijdige sluiting van de ductus arteriosus Botalli zijn voor prostaglandinesynthetaseremmers beschreven.

Diclofenacnatrium dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, anders dan na overleg met de arts.

Wanneer diclofenacnatrium regelmatig wordt gebruikt, moet bij zwangerschap direct contact met de arts worden opgenomen.

Het is aan te bevelen, dat de arts dit middel tijdens zwangerschap alleen om dwingende redenen en uitsluitend in de laagste nog effectieve doses, voorschrijft.

Dit geldt vooral in de laatste 3 maanden van de zwangerschap.

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

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

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 december 2011
Bladzijde : 5

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

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 aspecifieke 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 b.v. 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, slapeloosheid, prikkelbaarheid, convulsies, depressie, angstgevoelens, nachtmerries, tremor, psychotische reacties en smaakstoornissen.

Huid en overgevoeligheidsreacties

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.

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).

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 december 2011
Bladzijde : 6

Andere orgaansystemen

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

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 klein toegenomen risico van trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

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.

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 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,

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 december 2011
Bladzijde : 7

waardoor de behandeling gemakkelijker wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Diclofenacnatrium 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

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 december 2011
Bladzijde : 8

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 na 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.

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

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Geen vermeldenswaardige bijzonderheden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 lijst van hulpstoffen

Diclofenac Na ratiopharm retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte:

Cetyl alcohol, magnesium stearaat, sacharose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, polyvidone K30

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 24 maanden in securitainer® en 60 maanden in Alu-folie/PVC-folie blisters.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

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

DICLOFENAC NA RATIOPHARM RETARD 75 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 december 2011
Bladzijde : 9

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Niet van toepassing

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

ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem, Nederland

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

In het register ingeschreven onder

Diclofenac Na ratiopharm retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte RVG 27770

8. Datum van opstelling

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft: rubrieken 1, 2, 4.2, 5.2, 6.1 en 7: 17 januari 2012.

1211.1v.JK