



DICLOFENACNATRIUM APOTEX RETARD 100 mg

RVG 56778

Version 2011_09 2011_08

Module 1.3.1.1

SPC

Page 1 of 13

1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

tabletten met gereguleerde afgifte: diclofenacnatrium 100 mg.
Hulpstof: sucrose

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

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

De gebruikelijke aanvangsdosis is 100-150 mg. De dosis kan tot 150 mg verhoogd worden door naast de tabletten met gereguleerde afgifte ook de maagsapresistente tabletten of zetpillen (van 25 of 50 mg) voor te schrijven.

Voor lichte aandoeningen, en voor langdurige therapie, is 1 tablet van 100 mg gewoonlijk voldoende.

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

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

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

Kinderen

De tabletten met gereguleerde afgifte zijn door de doseringsterkte niet geschikt voor toepassing bij kinderen.

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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de overige bestanddelen van de tablet.
- Voorgeschiedenis van gastrointestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAID-behandeling.
- Actieve gastrointestinale zweer, bloeding of perforatie.
- Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of –bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding).
- Zoals ook geldt voor andere prostaglandinesynthetaseremmers, is diclofenac gecontraïndiceerd bij 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.
- Patiënten met een cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloedingen of bloedstoornissen.
- Ernstig lever-, nier-, of hartfalen (zie rubriek 4.4).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met bloeddyscrasieën.
- Patiënten met beenmergdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik van de laagste effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode, nodig om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

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.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen. Het wordt vooral aanbevolen de laagste werkzame dosis toe te passen bij tengere oudere patiënten of bij hen, die een laag lichaamsgewicht hebben.

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.

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

Gastrointestinale effecten

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld voor alle NSAID's, inclusief diclofenac en kunnen optreden op ieder moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. In het algemeen zijn bij oudere patiënten de gevolgen ernstiger.



Zij kunnen met en zonder prodromale verschijnselen optreden. Indien bij de behandeling met diclofenac gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden, moet de medicatie gestaakt worden.

Zoals bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van diclofenacnatrium aan patiënten met symptomen die duiden op gastrointestinale aandoeningen, zweren, perforaties, colitis ulcerosa of Morbus Crohn of met een voorgeschiedenis, die duidt op een maag- of darmzweer, bloeding of perforatie, alsmede patiënten met een verminderde leverfunctie (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. Bij ouderen komen bijwerkingen als gevolg van NSAID gebruik vaker voor, met name gastrointestinale bloeding en perforatie welke fataal kan zijn. Bij deze patiënten dient de dosering insluitend plaats te vinden.

Om het risico op gastrointestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, 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). Nauwlettende medische controle en voorzichtigheid zijn ook geboden bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Renale effecten

Aangezien vochtretentie en oedeem gemeld zijn in relatie tot NSAID gebruik, inclusief diclofenac, en wegens de belangrijke rol van de prostaglandines bij het handhaven van de nierdoorbloeding, is er bijzondere voorzichtigheid geboden 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, bv. in de peri- of postoperatieve fase van grote chirurgische ingrepen. In zulke gevallen moet de nierfunctie van de met diclofenac behandelde patiënten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd. Na staking van de therapie treedt als regel herstel op van de toestand vóór de behandeling.

Hepatische effecten

Nauwlettende medische controle is vereist wanneer diclofenacnatrium wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien hun toestand kan verergeren. Zoals bij andere NSAID's, waaronder diclofenac, kan de waarde van één of meer leverenzymen toenemen. Bij langere behandeling met 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 te worden gestaakt.

Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden bij het gebruik van diclofenac.

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

Huideffecten

Er zijn in verband met het gebruik van NSAID's zeer zelden ernstige huidreacties gemeld, waarvan sommige fataal waren, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken de hoogste kans op deze reacties te hebben aan het begin van de behandeling, en in de meeste gevallen ontstaan deze reacties binnen de eerste behandelmaand. De behandeling met diclofenac kalium moet gestaakt worden zodra er huiduitslag, mucosale laesies of andere tekenen van overgevoeligheid optreden.

Hematologische effecten

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

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

Fertiliteit

Het gebruik van diclofenacnatrium en anderen geneesmiddelen met prostaglandine synthese-inhiberende activiteit wordt niet aangeraden bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of die onderzocht worden wegens infertiliteit, dient staken van het gebruik met diclofenacnatrium te worden overwogen.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/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 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).

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, pruritus of urticaria.

Dit geneesmiddel bevat sucrose en wordt derhalve niet aanbevolen bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De onderstaande interacties omvatten ook de reacties die gemeld zijn met diclofenac maagsapresistente tabletten en/of andere farmaceutische vormen van diclofenac.

Lithium of digoxine

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

Controle van de lithium serumconcentratie of de digoxine serumconcentratie wordt aanbevolen

Diuretica en antihypertensiva

Zoals ook bij andere NSAID's, kan bij gelijktijdig gebruik van diclofenac en diuretica of antihypertensiva (b.v. beta-blokkers, ACE remmers) het antihypertensieve effect van deze middelen verminderen. Daarom dient deze combinatie met voorzichtigheid te worden toegepast en dient de bloeddruk van patiënten, in het bijzonder ouderen, periodiek te worden gecontroleerd. 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, met name voor diuretica en ACE-remmers vanwege het toegenomen risico op nefrotoxiciteit. 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).

Anticoagulantia en antitrombotica

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 geïsoleerde rapporten van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia kregen. Nauwgezette controle van zulke patiënten wordt daarom aanbevolen' te plaatsen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's en SSRI's kan de kans op gastro-intestinale bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica

Klinische studies hebben aangetoond, dat diclofenac 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 diclofenac hetzij



DICLOFENACNATRIUM APOTEX RETARD 100 mg

Module 1.3.1.1

RVG 56778

SPC

Version 2011_09 2011_08

Page 6 of 13

hyper of hypoglykemische effecten optraden, die een wijziging van de dosis van de antidiabetica nodig maakten. Daarom is het monitoren van het glucose niveau in het bloed aangeraden als voorzorgsmaatregel.

Glucocorticoïden

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

Andere NSAID's en corticosteroïden

Een gelijktijdige toediening van diclofenac met andere systemische NSAID's of corticosteroïden kan de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4).

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 ciclosporines veroorzaken. De dosis diclofenac dient daarom lager te zijn dan de dosis die meestal worden gebruikt bij patiënten die niet met ciclosporine worden behandeld.

Antibacteriële chinolonen

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

Fenytoïne

Wanneer fenytoïne gelijktijdig met diclofenac wrdt gebruikt, wordt aanbevolen de fenytoïne plasma concentraties te volgen, vanwege een verwachte stijging in de blootstelling aan fenytoïne.

Colestipol en colestyramine

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

Sterke CYP2C9 remmers

Waakzaamheid wordt aanbevolen bij gelijktijdig voorschrijven van diclofenac met sterke CYP2C9- inhibitors (zoals sulfinpyrazon en voriconazol). Dit kan leiden tot een significante toename in de piek plasma concentratie en blootstelling aan diclofenac, wegens remming van het diclofenac metabolisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Zoals bij andere NSAID's kan het gebruik van diclofenacnatrium 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.

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 diclofenac 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 diclofenac 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 bij dieren die diclofenac 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 diclofenac niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als diclofenac 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 bleedingstijd, 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.

Borstvoeding

Zoals andere NSAID's gaat diclofenac in zeer geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Diclofenac moet derhalve niet worden ingenomen in de periode van borstvoeding om ongewenste bijwerkingen in het kind te vermijden.

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

Bij het optreden van visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, somnolentie of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel. 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 (>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).
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij diclofenac maagsapresistente tabletten 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: Daling van het Hb-gehalte en de hematocriet, eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose, hemolytische anemie.

Imuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheidsreacties, anafylactische/anafylactoïde systemische reacties inclusief hypotensie en shock, .
Zeer zelden: Angioneurotisch oedeem (waaronder gezichtsoedeem)

Psychische stoornissen

Zeer zelden: Desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen.

Centraal zenuwstelsel

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid.
Zelden: Slaperigheid, gevoelsstoornissen, met inbegrip van paresthesie, geheugenstoornis, convulsies, angstgevoelens, tremor, aseptische meningitis, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident.

Oogaandoeningen

Zelden: Visusstoornissen, troebel zicht, diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: Vertigo.
Zeer zelden: Tinnitus, gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen

Zelden: Palpatie, pijn op de borst, myocardinfarct, decompensatio cordis.

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Hypertensie, vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Astma (waaronder dyspneu).
Zeer zelden: Pneumonitis.

Maagdarmkanaal

Vaak: Epigastrische pijn, andere gastro-intestinale stoornissen zoals



Zelden: misselijkheid, braken, oprispingen, diarree, abdominale krampen, dyspepsie, flatulentie, anorexie.
Gastritis, gastro-intestinale bloeding, gastro-intestinaal ulcus met of zonder bloeding of perforatie, haematemesis, melaena, bloedige diarree, colitis (inclusief aspecifieke hemorragische colitis of exacerbatie van colitis ulcerosa of van Morbus Crohn), stomatitis (inclusief ulceratieve stomatitis), aphthosa, glossitis, laesies van de oesophagus, constipatie, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

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

Zelden: Hepatitis met of zonder geelzucht, leverstoornissen.

Zeer zelden: Levernecrose, leverfalen, fulminante hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Rash

Zelden: Urticaria.

Zeer zelden: Vorming van blaasjes, eczeem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, Lyell 's syndroom (acute toxische epidermolyse), exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura met inbegrip van allergische purpura, pruritus, erythrodermie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Acuut nierfalen, hematurie, proteinurie, interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, papillaire necrose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: Oedeem, perifeer oedeem.

Onderzoeken

Niet bekend: Stijging van de alkalische fosfataseactiviteit, stijging glucosegehalte in het bloed.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van diclofenacnatrium, vooral bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik geassocieerd kunnen worden met een klein 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 van diclofenacnatrium. Een overdosis kan symptomen veroorzaken als braken, gastrointestinale bloedingen, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In het geval van een aanzienlijke vergiftiging kunnen acuut nierfalen en leverschade optreden.

Behandeling

De behandeling van acute vergiftigingen met prostaglandinesynthetaseremmers is



ondersteunend en symptomatisch.

Er kan worden overwogen geactiveerde 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. 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 (alleen voor de tabletten) 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

Diclofenac bevat de prostaglandinesynthetaseremmende stof diclofenacnatrium. Dat 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 ontstekingen, pijn en koorts. De ontstekingsremmende en pijnstillende eigenschappen van diclofenac 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. Hierdoor wordt de werking van de tablet verlengd. Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn speciaal geschikt voor die patiënten die een dagelijkse dosering van 100 mg nodig hebben. Bij deze patiënten hoeft 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 Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg 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 de retard tabletten circa 82% 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. 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 concentratie van 13 ng/ml (40 nmol/l) nog 24 uur na inname van Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg gevonden wordt.



De hoeveelheid die geabsorbeerd wordt is rechtevenredig met de toegediende dosis.

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 voor de maaltijd wordt ingenomen. De hoeveelheid geabsorbeerd diclofenac is in beide gevallen hetzelfde. Dit is dan ook de reden waarom diclofenac maagsapresistente tabletten bij voorkeur voor de maaltijd moeten worden ingenomen.

Dit in tegenstelling tot Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg, waarbij een snelle werking niet noodzakelijk is. Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg bevat een hogere dosis diclofenac. Om de kans op gastro-intestinale bijwerkingen tot een minimum te beperken moet Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg bij voorkeur tijdens de maaltijd worden ingenomen. Voedsel heeft geen klinisch relevante invloed op de absorptie en de systemische beschikbaarheid van Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg.

Omdat de werkzame stof tijdens de eerste leverpassage ("first-pass") ongeveer voor de helft gemetaboliseerd wordt, is de biologische beschikbaarheid na orale toediening ongeveer half zo groot als die na parenterale toediening van een even grote dosis.

Het farmacokinetisch 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 Apotex retard 100 mg eenmaal daags.

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 plasmahalfwaardetijd 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 preklinische veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De tablet bevat sucrose, cetylalcohol, magnesiumstearaat, polyvinylpyrrolidon, methylhydroxypropylcellulose, titaandioxide (E171), ijzeroxide rood (E172), polyethyleenglycol, talk, schellak, bijenwas, carnaubawas.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheidstermijn van de tabletten is 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

De tabletten met gereguleerde afgifte dienen droog en beneden 25 °C bewaard te worden.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verkrijgbaar in doordrukstripverpakking (PCV/AL) met 30 of 250 tabletten of EAV of in tablettenflacon (HDPE, met een LDPE deksel) met 1000 tabletten.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies



DICLOFENACNATRIUM APOTEX RETARD 100 mg

RVG 56778

Version 2011_09 2011_08

Module 1.3.1.1

SPC

Page 13 of 13

Niet van toepassing.

7. Naam en adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Apotex Europe BV
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:
RVG 56778 Diclofenacnatrium Apotex retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

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

30 november 1988.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3-4.9: 7 oktober 2011