



1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Samenvatting van de kenmerken van het product

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.

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 zetabletten (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



- Manifeste of anamnestiche ulcus ventriculi et duodeni en maagbloedingen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de overige bestanddelen van de tablet.
- Zoals ook geldt voor andere prostaglandinesynthetaseremmers, is diclofenac gecontraïndiceerd bij astmatische patiënten, bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere medicamenten met een remmend effect op prostaglandinesynthetase een astma-aanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden zijn.
- Cerebrovasculaire bloedingen.
- Ernstig hartfalen.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

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.

Gastro-intestinale bloeding of ulceraties/perforaties hebben in het algemeen bij oudere patiënten ernstiger gevolgen dan bij jonge patiënten. Zij kunnen met en zonder prodromale verschijnselen optreden. Bij het optreden van gastro-intestinale bloeding of ulceraties bij met diclofenac behandelde 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 of met ulcus ventriculi et duodeni in de anamnese, met colitis ulcerosa of met Morbus Crohn, alsmede van patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij deze risicogroepen dient de dosering van diclofenac insluitend plaats te vinden.

Wegens de belangrijke rol van de prostaglandinen bij het handhaven van de nierdoorbloeding, mag diclofenac 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, 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.

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

Het gebruik van diclofenac en andere 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 diclofenac te worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van bejaarde patiënten. Het wordt vooral aanbevolen, om bij gebrekkige oudere patiënten of bij hen, die een laag lichaamsgewicht



DICLOFENACNATRIUM APOTEX RETARD 100 mg

RVG 56778

Version 2008_10

Module 1.3.1.1

SPC

Page 3 of 9

hebben, de kleinste dosis toe te passen, die nog werkzaam is.

Bij patiënten met hepatische porfyrie mag diclofenac 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 (bv. eosinofilie, huiduitslag, enz.), dient de behandeling met diclofenac 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.

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 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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium of digoxine

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

Diuretica

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

Anticoagulantia

Er zijn uit (kleinschalige) onderzoeken met diclofenac geen aanwijzingen verkregen



voor een klinisch relevante interactie met acenocoumarol en fenprocoumon. Het is echter raadzaam om bij een patiënt, die met een coumarine-derivaat behandeld wordt, aan het begin van een gecombineerde therapie met diclofenac 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 prostaglandine-synthetaseremmers, kan diclofenac tijdelijk de trombocytenuitstrooming verminderen.

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 hyper of hypoglykemische effecten optraden, die een wijziging van de dosis van de antidiabetica nodig maakten.

Glucocorticoiden

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

Andere prostaglandinesynthetaseremmers

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

Methotrexaat

Voorzichtigheid is geboden, wanneer diclofenac minder dan 24 uur vóór of ná een behandeling met methotrexaat wordt toegediend, omdat de bloedspiegel van methotrexaat kan stijgen en de toxiciteit van deze stof daardoor kan toenemen.

Ciclosprines

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

Antibacteriële chinolonen

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

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. Diclofenac dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, anders dan na overleg met de arts. Wanneer diclofenac 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 doses, die nog effectief zijn, voorschrijft. Dit geldt vooral in de laatste 3 maanden van de zwangerschap.

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

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



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

4.8 Bijwerkingen

Maagdarmkanaal

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

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

Centraal zenuwstelsel

Weinig frequent: Hoofdpijn, duizeligheid.

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

Zintuigen

Zelden: Visusstoornissen (troebel zicht, diplopie), gehoorsstoornissen, tinnitus, smaakstoornissen.

Huid

Weinig frequent: Perifere oedemen en huidreacties zoals uitslag

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

Nier

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

Lever

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

Zelden: Hepatitis met of zonder geelzucht, fulminante hepatitis.

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

Bloed

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

Overgevoeligheidsreacties

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

Cardiovasculair systeem

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

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 op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte).

Andere orgaansystemen

Zelden: Pancreatitis

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen typisch symptomenbeeld na overdosering van diclofenac.

Behandeling

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

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

De behandeling van complicaties zoals hypotensie, nierinsufficiëntie, convulsies, gastro-intestinale irritaties (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 suiker, 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

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 GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1 en 7: maart 2009