

Gerenvooidere versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Na Retard 75 PCH, tabletten met gereguleerde afgifte 75 mg.
Diclofenac Na Retard 100 PCH, tabletten met gereguleerde afgifte 100 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diclofenacnatrium respectievelijk 75 en 100 mg per tablet met gereguleerde afgifte.
Hulpstof(fen): sacharose
Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

75 mg: witte ronde biconvexe tabletten.
100 mg: oud-roze ronde biconvexe tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: chronische polyarthritis, artrose met inbegrip van spondyl-artrose.
- Periarthritis humeroscapularis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De maximale dosering is 150 mg per dag.
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).

Volwassenen

De gebruikelijke aanvangsdosis is 100 - 150 mg, toe te dienen als 1 tablet Diclofenac Na Retard 100 PCH of 2 tabletten Diclofenac Na Retard 75 PCH. In het geval van Diclofenac Na Retard 100 PCH kan de dosis worden verhoogd tot 150 mg per dag door bovendien Diclofenacnatrium PCH maagsapresistente tabletten of zetpillen à 25 mg of 50 mg voor te schrijven.

Voor lichte aandoeningen, en voor langdurige therapie, is 1 tablet Diclofenac Na Retard 75 of 100 PCH gewoonlijk voldoende.

Gerenvoieerde versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 2

Oudere patiënten moeten worden behandeld met de laagst mogelijke dosis die nog effectief is. Indien de ziekte symptomen 's nachts of 's ochtends het hevigst blijven, moeten de Diclofenac Na Retard PCH tabletten bij voorkeur 's avonds worden ingenomen. Diclofenac Na Retard PCH tabletten mogen niet worden gedeeld of gekauwd. Men moet de tabletten bij voorkeur tijdens de maaltijd, met vloeistof zonder ze te kauwen, heel doorslikken.

Kinderen

Diclofenac Na Retard 75 of 100 PCH is niet geschikt voor kinderen, omdat met deze sterktes niet nauwkeurig gedoseerd kan worden.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor diclofenac of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1)
- het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik
- actief, of eerder herhaaldelijk optredend maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding)
- zoals ook geldt voor andere prostaglandinesynthetaseremmers, is Diclofenac Na Retard PCH 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
- patiënten die lijden aan bloed dyscrasieën actief of in de anamnese
- patiënten die lijden aan beenmergdepressie
- ernstige levercirrose
- leverfalen
- ernstige decompensatio cordis
- ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min)
- ernstig hartfalen
- derde trimester van de zwangerschap

4.4 Bijzondere waarschuwingen en 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.

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAIDs (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen begon de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Behandeling met diclofenac dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale lesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid.

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

Gerenvooide versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 3

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).

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 Na Retard PCH insluitend plaats te vinden.

Wegens de belangrijke rol van de prostaglandinen bij het handhaven van de nierdoorbloeding, mag diclofenacnatrium met bijzondere voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, bij ouderen, bij patiënten die met diuretica behandeld worden en in gevallen van extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijvoorbeeld in de peri- of postoperatieve fase van grote chirurgische ingrepen. In deze patiënten groepen kan het gebruik van een NSAID tot een verslechtering van de nierfunctie leiden. Daarom moet de nierfunctie van de met Diclofenac Na retard PCH behandelde patiënten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd en de patiënten moeten met de laagste effectieve dosis behandeld worden. Na staking van de therapie treedt als regel herstel op van de toestand vóór de behandeling.

Het gebruik van diclofenacnatrium kan tijdelijk de trombocytenuitstroom remmen. NSAIDs kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5)

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

Ouderen

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 hebben de kleinste dosis toe te passen die nog werkzaam is. Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2). Zij kunnen met en zonder prodromale verschijnselen optreden.

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwend symptomen of het eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere NSAID doseringen, het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding en perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering.

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie rubriek 4.5).

Gerenvoieerde versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 4

Patiënten die eerder last hadden van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur.

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die diclofenac krijgen, dient behandeling gestopt te worden.

NSAIDs dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Controles die noodzakelijk zijn in verband met een lange therapieduur

Bij langere therapieduur is controle van de nier- en leverfunctie en van de bloedwaarden als voorzorgsmaatregel aan te bevelen. Dit is vooral van belang bij ouderen. Indien er abnormale uitkomsten van de lever-functietests blijven bestaan of de resultaten slechter worden, of als er andere verschijnselen optreden (bijvoorbeeld eosinofilie, huiduitslag, enz.), dient de behandeling met Diclofenac Na Retard PCH 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.

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).

Fertilitet

Het gebruik van diclofenac kan de vruchtbaarheid van vrouwen verminderen en wordt ontraden aan vrouwen die zwanger willen worden. Aan vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan dient diclofenac te worden onthouden.

Het gelijktijdig gebruik van diclofenac met andere NSAIDs (inclusief selectieve COX-2 remmers) dient te worden vermeden, omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen.

Gerenvooidere versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 5

NSAIDs kunnen de plasma concentraties van lithium verhogen (zie rubriek 4.5).

NSAIDs verlagen de eliminatie van methotrexaat (zie rubriek 4.5).

Sacharose: Dit geneesmiddel bevat sacharose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium of digoxine

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

Diuretica

Verschillende protstaglandinesynthetaseremmers 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.

ACE remmers

NSAID's kunnen het anti-hypertensive effect van ACE remmers verminderen.

Anticoagulantia

NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).

Het is raadzaam om bij een patiënt, die met een coumarinederivaat behandeld wordt, aan het begin van een gecombineerde therapie met diclofenacnatrium één of meer extra controles van de protrombinetijd of de Trombotesttijd te laten verrichten omdat bloedingen, weliswaar zelden, zijn beschreven. Zoals ook het geval is bij andere prostaglandinesynthetaseremmers kan diclofenacnatrium tijdelijk de trombocytenaggregatie verminderen.

Plaatjesaggregatie-remmers en selective serotonine-heropname-remmers (SSRIs)

Bij een gelijktijdige toediening van NSAIDs met plaatjesaggregatie-remmers of SSRIs neemt het risico op gastro-intestinale bloeding toe (zie rubriek 4.4).

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 meldingen dat er bij gelijktijdige behandeling met diclofenacnatrium hetzij hyper- of hypoglycemische effecten optraden, die een wijziging van de dosis van antidiabetica nodig maakten.

Corticosteroiden

Bij een gelijktijdige toediening van corticosteroiden en prostaglandinesynthetaseremmers, die om therapeutische redenen soms nodig kan zijn, neemt het risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding toe (zie rubriek 4.4).

Andere prostaglandinesynthetaseremmers

Een gelijktijdige behandeling met twee of meer prostaglandinesynthetaseremmende stoffen verhoogt de kans op het optreden van bijwerkingen.

Methotrexaat

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

Ciclosporines

Gerenvooidere versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 6

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

Antibacteriële chinolonen

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1.5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine syntheseremmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet diclofenac niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als diclofenac wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, alle prostaglandine synthese remmers kunnen de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
 - renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose
- en kunnen de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen
 - remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling

Tengevolge hiervan is diclofenac gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

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

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

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.

Gerenvooidere versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 7

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of GI bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4.) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden

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

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden

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

Zenuwstelselaandoeningen

Soms

Hoofdpijn, duizeligheid.

Zelden

Slaperigheid, gevoelstoornissen, met inbegrip van paresthesie, geheugenstoornis, desoriëntatie, slapeloosheid, prikkelbaarheid, convulsies, depressie, angstgevoelens, nachtmerries, tremor, psychotische reacties, smaakstoornissen, aseptische meningitis.

Oogaandoeningen

Zelden

Visusstoornis (troebel zicht, diplopie).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden

Gehoorstoornissen, tinnitus.

Gerenvooidere versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 8

Hartaandoeningen

Zelden

Palpitatie, pijn op de borst, decompensatio cordis.

Bloedvataandoeningen

Zelden

Hypertensie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms

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 (zie rubriek 4.4).

Zelden

Haematemesis, melaena, bloedige diarree, onderbuikklachten (zoals specifieke hemorragische colitis of exacerbatie van colitis ulcerosa of van Morbus Crohn, zie rubriek 4.4), stomatitis aphthosa, glossitis, laesies van de oesophagus, constipatie, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis, gastritis.

Lever- en galaandoeningen

Soms

Verhoging van de gehalten aan serum-aminotransferase-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.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms

Huidreacties zoals uitslag.

Zelden

Urticaria, vorming van blaasjes, eczeem, erythema multiforme, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura met inbegrip van allergische purpura, erythrodermie.

Zeer zelden

Huiduitslag met blaarvorming waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden

Acute nierinsufficiëntie, hematurie, proteïnurie, interstiële nefritis, nefrotisch syndroom, papillaire necrose.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden

Infertiliteit (reversibel)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden

Oedeemvorming.

Gerenvooidere versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 9

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen typisch symptoombeeld na overdosering met diclofenac. Overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, gastro-intestinale bloeding, 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 NSAID's bestaat uit ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling. Ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling dienen te worden gegeven bij complicaties als hypotensie, nierfalen, convulsies, gastro-intestinale stoornissen en ademhalingsdepressie.

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

Er kan worden overwogen actieve koolstof te geven na inname van een potentieel toxische overdosering of de maag te legen (bijvoorbeeld braken, maagspoelen) na inname van een potentieel levensbedreigende overdosering, indien dit kort na inname (binnen 1 uur) kan worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïde anti-inflammatoire antireumatische middelen, ATC-code: M01AB05

Diclofenacnatrium PCH 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 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 Diclofenac Na Retard PCH tabletten gereguleerd afgegeven. Hierdoor wordt de werking van de tablet verlengd. Diclofenac Na Retard PCH tabletten zijn speciaal geschikt voor die patiënten die een dagelijkse dosering van 75 of 100 mg nodig hebben. Bij deze patiënten behoeft Diclofenac Na Retard PCH slechts éénmaal per dag te worden ingenomen, waardoor de behandeling gemakkelijker wordt. Het is ook mogelijk om een dosis van 150 mg toe te dienen door middel van een tablet Diclofenac Na Retard 75 PCH twee maal daags.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gerenvoieerde versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 10

Absorptie

Uit de renale uitscheiding van diclofenac en zijn gehydroxyleerde metabolieten valt af te leiden dat uit Diclofenac Na Retard PCH 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 Diclofenac Na Retard PCH 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 resp. 0,4 µg/ml (1,6 resp. 1,25 µmol/l) worden gemiddeld 4 uur na inname van een tablet met gereguleerde afgifte van 100 mg resp. 75 mg bereikt. Daar staat tegenover dat een concentratie van 13 ng/ml (40 nmol/l) nog 24 uur (resp. 16 uur) na inname van Diclofenac Na Retard 100 PCH (resp. 75) 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 Na PCH, maagsapresistente tabletten bij voorkeur voor de maaltijd moeten worden ingenomen. Dit in tegenstelling tot Diclofenac Na Retard PCH, waarbij een snelle werking niet noodzakelijk is. Diclofenac Na Retard PCH bevat een hogere dosis diclofenac.

Om de kans op gastro-intestinale bijwerkingen tot een minimum te beperken moet Diclofenac Na Retard PCH bij voorkeur tijdens de maaltijd worden ingenomen. Voedsel heeft geen klinisch relevante invloed op de absorptie en de systemische beschikbaarheid van Diclofenac Na Retard PCH.

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 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 resp. 25 ng/ml (70 nmol/l resp. 80 nmol/l) gedurende de behandeling met Diclofenac Na Retard 100 PCH eenmaal daags resp. met Diclofenac Na Retard 75 PCH tweemaal 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 halfwaardetijd voor de eliminatie 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 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'-

Gerenvooidere versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 11

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.

Uitscheiding

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 actieve, hebben ook een korte plasmahalfwaardetijd van 1 tot 3 uur. Een metaboliet, 3-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac heeft een 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 feces 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 preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sacharose, cetylalcohol, colloïdaal siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E470b), polyvidon K30, hydroxypropylmethylcellulose (E464), polysorbaat 80 (E433), talk (E553b), ijzeroxide rood (E 172), titaandioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Gerenvooidere versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 12

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

75 mg tabletten: Stripverpakking PVC/Alu à 30 stuks en 50 tabletten in EAV.

100 mg tabletten: Stripverpakking PVC/Alu à 30 stuks en 50 tabletten in EAV.
Flacon PP/PE à 100 en 250 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 26014, tabletten met gereguleerde afgifte 75 mg.

RVG 57138, tabletten met gereguleerde afgifte 100 mg.

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

RVG 26014: 11 december 2000.

RVG 57138: 5 juni 1990.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 15 september 2010

Gerenvoieerde versie

DICLOFENAC NA RETARD PCH tabletten met gereguleerde afgifte	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 09 juni 2009
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 13

0609.15v.KL