

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenacnatrium EC Mylan 25 mg, maagsapresistente tabletten
Diclofenacnatrium EC Mylan 50 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diclofenacnatrium EC Mylan 25 mg tabletten bevatten per maagsapresistente tablet 25 mg diclofenacnatrium.

Diclofenacnatrium EC Mylan 50 mg tabletten bevatten per maagsapresistente tablet 50 mg diclofenacnatrium.

Hulpstof met bekend effect:

Diclofenacnatrium EC Mylan, maagsapresistente tabletten bevatten o.a. lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten

Diclofenacnatrium EC Mylan 25 mg: Gele, omhulde tabletten met de inscriptie D25.

Diclofenacnatrium EC Mylan 50 mg: Bruine, omhulde tabletten met de inscriptie D50.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: chronische polyarthritis, juveniele chronische polyarthritis (alleen voor 25 mg), artrosen met inbegrip van spondylartrosen.
- Periarthritis humeroscapularis.
- Acute jichtaanval.
- Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling, b.v. ten gevolge van tandheelkundige of orthopedische chirurgie.
- Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe.
- Met koorts gepaard gaande ziekten, speciaal voor kortstondig gebruik als adjuvans bij de chemotherapie bij infectieziekten. Koorts is op zichzelf geen indicatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dagdosis wordt meestal over 2 à 3 porties verdeeld.

Ter vermindering van nachtelijke pijn en ochtendstijfheid kan een gecombineerde behandeling plaatsvinden met Diclofenacnatrium Mylan tabletten overdag en een zetpil of een tablet met gereguleerde afgifte die voor het slapen gaan wordt toegediend (tot een maximum van samen 150 mg per etmaal).

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).

Kinderen

Er is geen specifieke doseringsinformatie voor kinderen. Voor het doseringsschema voor kinderen wordt verwezen naar de paragraaf waarin specifieke informatie over reumatoïde arthritis is opgenomen.

Diclofenacnatrium EC Mylan tabletten van 50 mg mogen niet door kinderen worden gebruikt.

Ouderen

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

Reumatoïde artritis

De aanvangsdosis voor volwassenen bedraagt in de regel 150 mg per dag, de onderhoudsdosis 75-100 mg per dag. Voor de behandeling van juveniele reumatoïde artritis wordt een dosering van 1,5 tot 2 mg per kg lichaamsgewicht per dag -verdeeld over 2 à 3 porties aanbevolen.

Osteoartrose

Afhankelijk van de ernst van de pijn bedraagt de aanvangsdosis 100-150 mg per dag; de onderhoudsdosis is meestal 75-100 mg per dag.

Periarthritis humeroscapularis

Afhankelijk van de ernst van de pijn bedraagt de aanvangsdosis meestal 150 mg per dag. Daarna vermindert men de dosis op geleide van de klachten.

Pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling

De aanvangsdosis bedraagt als regel 150 mg per dag. Daarna vermindert men de dosis op geleide van de klachten.

Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe

Bij primaire dysmenorroe dient de dosis individueel te worden vastgesteld. Deze varieert in het algemeen van 50-150 mg per dag.

De aanvangsdosis bedraagt 50-100 mg. De dosis kan bij latere menstruele cycli zo nodig verhoogd worden tot maximaal 200 mg per dag.

De behandeling moet worden begonnen zodra zich de eerste symptomen voordoen en moet, afhankelijk van de intensiteit van de symptomen, enige dagen worden voortgezet.

Met koorts gepaard gaande ziekten, speciaal voor kortstondig gebruik als adjuvans bij de chemotherapie bij infectieziekten

Er wordt een lage dosis aanbevolen, namelijk 0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag - verdeeld over 2 à 3 porties.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Actieve maag- of darmzweren, bloeding of perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAID-behandeling.
- Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of -bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig lever-, nier- falen (zie rubriek 4.4).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's, is diclofenac gecontraïndiceerd bij patiënten, bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's een astma-aanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden is.
- Bloeddyscrasieën (in de anamnese).
- Beenmergdepressie.
- Aangeetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

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).

Gelijktijdig gebruik van diclofenac met systemische NSAID's, inclusief selectieve cyclooxygenase-2 remmers, moet worden vermeden, omdat er geen bewijs is van synergetische voordelen en bijkomende bijwerkingen kunnen voorkomen.

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

Net als bij andere NSAID's kunnen bij gebruik van diclofenac in zeldzame gevallen ook allergische reacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, optreden zonder eerdere blootstelling aan het geneesmiddel. Overgevoeligheidsreacties kunnen ook leiden tot Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op diclofenac.

Zoals bij andere prostaglandinesynthetaseremmers kan diclofenac door zijn farmacodynamische eigenschappen de signalen en symptomen van een infectie maskeren.

Diclofenac dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met systemische lupus erythematoses en MCTD (mixed connective tissue disease).

Het gebruik van diclofenac kan, net als ieder ander geneesmiddel waarvan bekend is dat het de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remt, de fertiliteit verminderen en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen in verwachting te raken. Bij vrouwen die problemen hebben met het in verwachting raken of die onderzocht worden vanwege infertiliteit, dient beëindiging van de behandeling met diclofenac overwogen te worden.

Dit geneesmiddel bevat lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Gastro-intestinale effecten

Gastrointestinale bloedingen, ulceraties of perforaties die fataal kunnen zijn, zijn gemeld voor alle NSAID's, waaronder diclofenac, en kunnen optreden op ieder moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastrointestinale voorvallen. Over het algemeen zijn bij oudere patiënten de gevolgen ernstiger. Indien bij de behandeling met diclofenac gastrointestinale 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 diclofenac aan patiënten met symptomen die duiden op gastrointestinale aandoeningen, zweren of perforaties of met een voorgeschiedenis, die duidt op

een maag- of darmzweer, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8). Het risico op een gastrointestinale bloeding is groter naarmate de dosering van het NSAID hoger is en, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, met name als er complicaties als bloedingen of perforaties zijn opgetreden en bij ouderen. Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomoselek. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn geboden bij gebruik van diclofenac na gastro-intestinale chirurgie.

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

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastrointestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, dienen ieder ongewoon abdominaal symptoom te melden (in het bijzonder gastrointestinale bloedingen). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het risico op een ulceratie of bloeding kunnen vergroten, zoals systemische corticosteroiden, anticoagulantia, antitrombotica of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (zie rubriek 4.5).

NSAID's moeten voorzichtig worden gegeven aan patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Hepatische effecten

Nauwlettende medische controle is vereist wanneer diclofenac 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 diclofenac 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 (bijv. eosinofilie, uitslag, enz.), dient de behandeling met diclofenac 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 uitlokken.

Renale effecten

Aangezien vochtretentie en oedeem gemeld zijn in relatie tot NSAID-gebruik, waaronder diclofenac, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bij ouderen en bij patiënten, die tegelijkertijd behandeld worden met diuretica of geneesmiddelen die een significante invloed hebben op de nierfunctie. Dit geldt ook voor patiënten met substantieel extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijv. 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 meestal herstel op van de toestand vóór de behandeling.

Als NSAID's, waaronder diclofenac, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptor-antagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (zie rubriek 4.5).

Effecten op de huid

Ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn zeer zelden gemeld in relatie tot het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling. De behandeling met diclofenac dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalaesies of bij enig ander teken van overgevoeligheid.

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

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van NSAID's te vermijden indien sprake is van varicella.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac. Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden.

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie moeten nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

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 trombocytenuitputting remmen en de bloedingstijd verlengen. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Pre-existent astma

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusmucosa (bijv. neuspoliepen), chronisch obstructieve longziekte 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, bijv. met huidreacties, pruritus of urticaria.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium

Bij gelijktijdig gebruik kan diclofenac de plasmaspiegel van lithium verhogen. Controle van de lithium serumconcentratie wordt aanbevolen.

Digoxine

Bij gelijktijdig gebruik kan diclofenac de plasmaspiegel van digoxine verhogen. Controle van de digoxine serumconcentratie wordt aanbevolen.

Diuretica en antihypertensiva

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen de werking van diuretica en antihypertensiva verminderen. Daarom dient deze combinatie met voorzichtigheid te worden toegepast en dient de bloeddruk van patiënten en in het bijzonder ouderen periodiek te worden gecontroleerd. Als NSAID's, waaronder diclofenac, gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptor-antagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen (dat gewoonlijk reversibel is), bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (bijvoorbeeld ouderen of gedehydrateerde patiënten). Daarom dient deze combinatie met voorzorg te worden gegeven, vooral aan ouderen. Patiënten dienen voldoende te worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie dient in overweging te worden genomen na het starten van gelijktijdige behandeling en geregeld daarna. Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen kan tot verhoogde kaliumconcentraties in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt die gehalten regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4).

Andere NSAID's en corticosteroiden

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

Anticoagulantia en trombocytenuitremmers

Voorzichtigheid is geboden aangezien gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen. Hoewel klinische onderzoeken er niet op lijken te wijzen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

Selectieve serotonine heropname-remmers (SSRI's)

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

Antidiabetica

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

Methotrexaat

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

Ciclosporines

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

Chinolonen

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

Colestipol en colestyramine

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

Sterke CYP2C9 remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen met sterke CYP2C9 remmers (zoals sulfapyrazon en voriconazol) wordt voorgeschreven. Dit kan resulteren in een significante toename van de piek plasmaconcentraties en van de blootstelling aan diclofenac als gevolg van de remming van het diclofenac metabolisme.

Fenytoïne

Wanneer fenytoïne tegelijkertijd met diclofenac wordt gebruikt, wordt het aanbevolen om de fenytoïne plasmaconcentraties te controleren vanwege een verwachte toename van de blootstelling aan fenytoïne.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van 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 synthese remmers 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 prostaglandinesynthaseremmer 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 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 prostaglandine synthese remmers

- 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 neonat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
 - mogelijke 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

Zoals bij andere NSAID's wordt diclofenac in kleine hoeveelheden opgenomen in de moedermelk. Daarom dient diclofenac, om bijwerkingen voor de zuigeling te vermijden, niet te worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Zoals bij andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt het niet aangeraden bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die problemen hebben met zwanger worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet overwogen worden te stoppen met diclofenac.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van volgende overeenkomst: Zeer vaak ($\geq 1/10$); 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).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij diclofenac maagsapresistente tabletten en/of andere farmaceutische toedieningsvormen van diclofenac bij kort of langdurig gebruik.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie, leukopenie, anemie (inclusief hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde systemische reacties (inclusief hypotensie en shock). Zeer zelden: angioneurotisch oedeem (inclusief gezichtsoedeem).

Psychische stoornissen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.

Zelden: slaperigheid.

Zeer zelden: paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, angst, tremor, aseptische meningitis, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: visusstoornissen, wazig zien, diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo.

Zeer zelden: tinnitus, beschadigd gehoor.

Hartaandoeningen

Zeer zelden: palpitatie, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.

Niet bekend: Kounis-syndroom.

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypertensie, vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: astma (inclusief dyspneu).

Zeer zelden: pneumonitis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

- Vaak: misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, anorexie.
Zelden: gastritis, gastro-intestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastro-intestinale zweer (met of zonder bloeding of perforatie).
Zeer zelden: colitis (inclusief hemorragische colitis en excacerbatie van colitis ulcerosa of van de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis (inclusief ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale afwijking, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.
Niet bekend: ischemische colitis

Lever- en galaandoeningen

- Vaak: verhoging van transaminases.
Zelden: hepatitis, geelzucht, leverafwijking.
Zeer zelden: fulminante hepatitis, levernecrose, leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Vaak: uitslag.
Zelden: urticaria.
Zeer zelden: vorming van blaasjes, eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura (inclusief allergische purpura), pruritus.

Nier- en urinewegaandoeningen

- Zeer zelden: acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Zelden: oedeem.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct en beroerte) bij het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen typisch symptomenbeeld na overdosering van 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 vergiftiging met NSAID's, inclusief diclofenac, is ondersteunend en symptomatisch en dient te worden gegeven bij complicaties zoals hypotensie, nierinsufficiëntie, convulsies, gastro-intestinale afwijkingen en ademdepressie.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische middelen, azijnzuurderivaten en verwante stoffen; ATC-code: M01AB05

Diclofenacnatrium Mylan bevat de prostaglandinesynthetase-remmende stof diclofenacnatrium. Dit is een fenylazijnzuur-derivaat 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 Mylan 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. Bij pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling brengt Diclofenacnatrium Mylan een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van ontsteking en zwelling.

Bovendien hebben klinische onderzoeken aangetoond, dat Diclofenacnatrium Mylan de intensiteit van bloeding en pijn bij primaire dysmenorroe vermindert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Diclofenac wordt uit de maagsapresistente tabletten na de passage door de maag volledig geabsorbeerd. Ondanks dat de absorptie snel plaatsvindt kan het begin van het vrijkomen van het geneesmiddel door de maagsapresistente coating van de tablet vertraagd worden.

Gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 1,5 mg/ml (5 mmol/l) worden gemiddeld 2 uur na inname van een tablet van 50 mg bereikt. De hoeveelheid die geabsorbeerd wordt is rechtevenredig met de toegediende dosis.

De passage van de 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 Diclofenacnatrium Mylan maagsapresistente tabletten bij voorkeur voor de maaltijd moeten worden ingenomen.

Ongeveer de helft van de werkzame stof wordt gedurende de eerste passage door de lever gemetaboliseerd (first-pass effect), waardoor de AUC (area under the curve) bij orale of rectale toediening ongeveer half zo groot is als na een equivalente parenterale toediening.

Het farmacokinetische gedrag blijft ook bij herhaalde toediening onveranderd. Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden.

Kinderen die equivalente doses (mg/kg lichaamsgewicht) ontvangen, bereiken vergelijkbare plasmaconcentraties als volwassenen.

Distributie

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 plasma-halfwaardetijd 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 preklinisch veiligheidsonderzoek

NSAID's vertonen teratogene effecten in dierstudies. Diclofenac remt ovulatie in konijnen, veroorzaakt gespleten gehemelte in muizen, en remt implantatie en aanleg van de placenta in ratten. Toxische doses in ratten zijn geassocieerd met dystocia, verlengde zwangerschap, verlaagd foetaal gewicht en groei, en verminderde foetale overleving. Een bekend effect van remming van de prostaglandine synthese is sluiting van de ductus arteriosus. Preklinische gegevens uit onderzoeken naar genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit met diclofenac duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij de beoogde therapeutische doseringen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maiszetmeel
Lactose monohydraat
Natriumzetmeelglycolaat
Voorverstijfd zetmeel (mais)
Cellulose, microkristallijn (E460)
Magnesiumstearaat (E470b)
Talk (E553b)
Macrogol 6000
Methylacrylzure ethylacrylaat copolymeer
Dimeticon
Polysorbaat 80
Sorbinezuur (E200)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172) (alleen 50 mg).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar in de blister en 5 jaar in de flacon.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diclofenacnatrium EC Mylan 25 mg maagsapresistente tabletten: doosje met 30 tabletten (3 strips (PVC-PVDC/Al) à 10 tabletten) en flacon (HDPE of PP) à 100 tabletten.
Diclofenacnatrium EC Mylan 50 mg maagsapresistente tabletten: doosje met 30 of 90 tabletten (3 of 9 strips (PVC-PVDC/Al) à 10 tabletten) en flacon (HDPE of PP) à 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

Diclofenacnatrium EC Mylan 25 mg, maagsapresistente tabletten zijn ingeschreven onder RVG 20738.
Diclofenacnatrium EC Mylan 50 mg, maagsapresistente tabletten zijn ingeschreven onder RVG 20739.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 1996
Datum van laatste verlenging: 11 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 2 oktober 2020