

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml, oplossing voor injectie 25 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul bevat 75 mg diclofenacnatrium per 3 ml (25 mg/ml).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ampul bevat 120 mg benzylalcohol.

Elke ampul bevat 600 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Als aanvangs- of acute therapie bij:

- acute, ernstige pijn tengevolge van inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma
- chronische polyarthritis, artrosen met inbegrip van spondylartrosen
- peri-arthritis humeroscapularis
- acute jichtaanvallen
- nierkoliek
- galkoliek
- pijnlijke postoperatieve en posttraumatische ontsteking en zwelling.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Algemene informatie

Het wordt aanbevolen om de dosis individueel aan te passen en de laagst effectieve dosering te geven gedurende de kortst mogelijke periode.

Indien gebruik wordt gemaakt van de laagste werkzame dosering gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

De behandeling met Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml dient slechts enige dagen te duren en vervolgens zo nodig met diclofenacnatrium tabletten of zetpillen te worden voortgezet.

Dosering

De dosering bedraagt in het algemeen 1 ampul van Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml per dag.

Wijze van toediening

Men dient de volgende aanwijzingen voor de intramusculaire injectie strikt op te volgen om schade aan een zenuw of ander weefsel op de plaats van de injectie te voorkómen.

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml wordt diep intragluteaal in het bovenste buitenkwadrant van de bil toegediend. In ernstige gevallen (bijv. bij kolieken of acute jicht) kunnen bij wijze van uitzondering ook twee injecties per dag, met een tussenpoos van enige uren, gegeven worden (van injectieplaats wisselen). Een andere mogelijkheid Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml te combineren met andere toedieningsvormen van diclofenacnatrium (tabletten, zetpillen) tot een dosis van hoogstens 150 mg per dag.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen (zie rubriek 4.3). Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie, daarom kan er geen specifieke doseringsaanpassing worden aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac wordt toegediend aan patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie

Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen (zie rubriek 4.3). Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, daarom kan er geen specifieke doseringsaanpassing worden aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac wordt toegediend aan patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Oudere patiënten moeten worden behandeld met de laagste dosis die nog effectief is (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml mag niet worden gebruikt bij kinderen vanwege de sterkte van de dosering.

Bovendien bevat Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml benzylalcohol. Benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken. Hierdoor mag Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml niet gebruikt worden bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar (zie ook rubriek 4.4).

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve maag- of darmzweer, -bloeding of –perforatie (zie ook rubriek 4.4).
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAIDbehandeling (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).
- Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of –bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding) (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Cerebrovasculaire ziekte.
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- Patiënten met bloeddyscrasieën.

- Patiënten met beenmergdepressie.
- Ernstige leverfunctiestoornis en leverfalen (zie rubriek 4.4).
- Ernstige nierfunctiestoornis en nierfalen (zie rubriek 4.4).
- Perifeer arterieel vaatlijden.
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV).
- Ischemische hartziekte.
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's, is Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml gecontra-indiceerd bij astmatische patiënten, bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's een astmaaanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden is (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2 en de subrubrieken gastro-intestinale effecten en cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten hieronder).

De aanwijzingen voor intramusculaire injectie moeten strikt worden gevolgd om bijwerkingen op de injectieplaats te voorkomen die kunnen resulteren in spierzwakte, spierverslaving, hypo-esthesie en injectieplaatsnecrose.

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met systemische lupus erythematoses en MCTD (mixed connective tissue disease).

Het gebruik van kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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 kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml overwogen te worden.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten op basis van medische gronden. Het wordt vooral aanbevolen om bij kwetsbare oudere patiënten of ouderen met een laag lichaamsgewicht de laagste dosis toe te passen die nog werkzaam is. Bij oudere patiënten is het waarschijnlijker dat ze een verminderde nier-, cardiovasculaire of leverfunctie hebben. Daarom is nauwgezette controle vereist. Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale 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 gastro-intestinale voorvallen. Over het algemeen zijn bij oudere patiënten de gevolgen ernstiger. Indien bij de behandeling met Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden, moet de medicatie gestaakt worden.

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.

Zoals bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml aan patiënten met symptomen die duiden op gastro-intestinale 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 gastro-intestinale 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 optraden als bloedingen of perforaties, en bij ouderen.

Om het risico op gastro-intestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder wanneer er complicaties optraden als bloedingen of perforaties, 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/aspirine bevatten of andere geneesmiddelen, die het gastro-intestinale risico waarschijnlijk vergroten (zie onderstaand en rubriek 4.5).

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

Nauwlettende medische controle en voorzichtigheid zijn ook geboden bij patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale ziekten (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Hepatische effecten

Nauwlettende medische controle is vereist wanneer Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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 kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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 kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml te worden gestaakt. Hepatitis kan zonder prodromale verschijnselen optreden bij het gebruik van diclofenac.

Bij patiënten met hepatische porfyrie mag kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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 kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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 kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml, 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).

Huidreacties

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 kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalesies of bij enig ander teken van overgevoeligheid.

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.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met congestief hartfalen (NYHA-I) of belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac (zie rubriek 4.3 voor aan welke cardiovasculaire patiënten diclofenac niet dient te worden voorgeschreven)

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 gehervalueerd te worden.

Patiënten dienen alert te blijven voor de signalen en symptomen van ernstige arteriële trombotische voorvallen (bijv. pijn op de borst, kortademigheid, zwakte, vertraagd spreken) die kunnen optreden zonder waarschuwingssignalen. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om in deze gevallen onmiddellijk een arts te raadplegen.

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of congestief hartfalen (NYHA-I) 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 kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml controle van het bloedbeeld aanbevolen. Evenals andere NSAID's kan het gebruik van kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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.

Bijzondere voorzichtigheid wordt aanbevolen bij parentaal gebruik van diclofenac bij patiënten met bronchiaal astma, omdat symptomen kunnen verergeren.

Interactie met NSAID's

Gelijktijdig gebruik van kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml met systemische NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers, dient te worden vermeden vanwege de mogelijkheid van het optreden van additieve bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Maskeren van tekenen van infectie

Zoals ook geldt voor andere NSAID's, kan Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

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.

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml bevat benzylalcohol

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml bevat propyleenglycol

Gelijktijdige toediening met een substraat van alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij pasgeborenen.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

A) Waargenomen interacties die in overweging moeten worden genomen:

CYP2C9 remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen met een CYP2C9 remmer wordt gebruikt (zoals fluconazol, amiodaron, voriconazol en sulfapyrazon). Dit kan leiden tot een significante stijging van zowel de piek-plasmaconcentratie, als de blootstelling aan diclofenac door remming van het diclofenac-metabolisme. Gelijktijdige toediening van voriconazol resulteerde in een toename van 78% en 114%, respectievelijk, van de AUC en Cmax van diclofenac.

CYP2C9 inductoren

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van diclofenac met CYP2C9 inductoren (zoals rifampicine). Dit kan leiden tot een significante afname van de plasmaconcentratie en blootstelling aan diclofenac.

Lithium

Bij gelijktijdige gebruik kan diclofenac de plasmaspiegels van lithium verhogen. Controle van de lithium serumconcentratie wordt aanbevolen.

Digoxine

Bij gelijktijdigegebruik kan diclofenac de plasmaspiegels 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 (bijv. 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, voornamelijk bij diuretica en ACE-remmers ten gevolge van een verhoogd risico op nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

Evenals andere NSAID's kan diclofenac door zijn effect op renale prostaglandinen 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.

Geneesmiddelen die bekend staan om het veroorzaken van hyperkaliëmie

Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen, ciclosporine, tacrolimus of trimethoprim kan tot verhoogde kaliumconcentraties in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt, die gehalten regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4).

Chinolonen

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

B) Verwachte interacties die in overweging moeten worden genomen:

Andere NSAID's en corticosteroïden

Gelijktijdige toediening van diclofenac met andere systemische NSAID's of corticosteroïden kan de frequentie van gastro-intestinale 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 antitrombotica trombocytenuitremmers

Voorzichtigheid is geboden, aangezien gelijktijdige behandeling het risico op een bloeding kan verhogen. (zie rubriek 4.4)). Hoewel klinische onderzoek er niet op lijken te wijzen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er op zichzelf staande meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's, waaronder diclofenac, en SSRI's kan het risico op gastro-intestinale 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.

Colestipol en colestyramine

Colestipol/colestyramine kan de absorptie van diclofenac vertragen of verminderen. Daarom wordt aanbevolen om Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml ten minste 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na toediening van colestipol/colestyramine in te nemen.

Fenytoïne

Wanneer fenytoïne gelijktijdig met diclofenac wordt gebruikt, is 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 prostaglandinesyntheseremmers 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 prostaglandinesyntheseremmers bij 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 bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hadden gekregen gedurende de periode van organogenese.

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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 neonat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, 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.

Ten gevolge hiervan is Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan de placenta passeren. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke toxiciteit voor prematuren na toediening van benzylalcoholbevattende preparaten vlak voor of tijdens de bevalling of keizersnede.

Borstvoeding

Zoals andere NSAID's wordt diclofenac in geringe hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Daarom moet diclofenac niet gegeven worden tijdens het geven van borstvoeding om bijwerkingen bij de zuigeling te vermijden.

Vruchtbaarheid

Net zoals met andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en het 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 diclofenac overwogen worden.

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

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Gastro-intestinaal

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale 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, heamatemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Bijwerkingen vanuit klinische onderzoeken en/of spontane gevallen of vanuit de literatuur (tabel 1) worden gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, gebruikmakend van de volgende verdeling. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van ernst, de meest ernstige bijwerking eerst. Daarbij wordt de frequentie categorie voor ieder bijwerking gebaseerd op de volgende indeling (CIOMS III): 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 oplossing voor injectie en/of andere farmaceutische toedieningsvormen van diclofenac bij kort of langdurig gebruik.

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Abces op de plaats van injectie
Niet bekend:	Injectieplaatsnecrose
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (waaronder hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zelden:	Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (waaronder hypotensie en shock)
Zeer zelden:	Angioneurotisch oedeem (waaronder gezichtsoedeem)
<i>Psychische stoornissen</i>	
Zeer zelden:	Desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen, angst
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Zelden:	Slaperigheid
Zeer zelden:	Paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremor, aseptische meningitis, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Afgenomen gezichtsvermogen, wazig zien, diplopie.
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Vaak:	Vertigo.
Zeer zelden:	Tinnitus, beschadigd gehoor

<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms*:	Palpataties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct
Niet bekend	Kounis-syndroom
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Hypertensie, vasculitis
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Zelden:	Astma (inclusief dyspneu)
Zeer zelden:	Pneumonitis
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust.
Zelden:	Gastritis, gastrointestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree, melaena, gastrointestinale ulcera (met of zonder bloeding of perforatie)
Zeer zelden:	Colitis (waaronder hemorragische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn), obstipatie (inclusief ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale afwijking, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.
Niet bekend:	Ischemische colitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak:	Verhoging van transaminases
Zelden:	Hepatitis, geelzucht, leverafwijking
Zeer zelden:	Fulminante hepatitis Levernecrose, leverfalen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak:	Uitslag.
Zelden:	Urticaria
Zeer zelden	Bulleuze dermatitis (dermatitis bullosa), eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), exfoliatieve dermatitis, alopecia, fotosensibilisatie, purpura (waaronder Henoch-Schönlein purpura), pruritus.
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Zeer zelden:	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak:	Reactie op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, induratie op de plaats van injectie.
Zelden:	Oedeem, necrose op de plaats van injectie.

* De frequentie "soms" voor hartaandoeningen is een weergave van de gegevens van de langetermijnbehandeling met een hoge dosis (150 mg/dag).

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 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, gastrointestinale 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, waaronder diclofenac, 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, waaronder diclofenac, door de hoge proteïnebinding en het intensieve metabolisme van deze geneesmiddelen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep

ATC code: M01A1, anti-inflammatoire preparaten en antirheumatica (NSAID's).

Werkingsmechanisme

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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.

Farmacodynamische effecten

De ontstekingsremmende en pijnstillende eigenschappen van Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml 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 Sandoz injectie 75 mg/3 ml een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van

ontsteking en zwelling. Binnen 15 tot 30 minuten na de intramusculaire toediening van Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml oplossing voor injectie treedt de analgetische werking op. Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml oplossing voor injectie voor intramusculaire toediening kan worden gebruikt wanneer een acuut effect gewenst is.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ongeveer 20 minuten na een intramusculaire injectie van 75 mg diclofenac wordt een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 2,5 mg/ml (8 mmol/liter) bereikt. Na een intramusculaire injectie of na de toediening van maagsapresistente tabletten of zepillen dalen de plasmaconcentraties daarentegen snel nadat ze een maximum hebben bereikt. De biologische beschikbaarheid is ongeveer tweemaal zo groot als wanneer orale of rectale toediening van een even grote dosis heeft plaatsgevonden omdat bij de orale of rectale toediening van Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml ongeveer de helft van de hoeveelheid werkzame stof tijdens de eerste passage door de lever gemetaboliseerd wordt ("first-pass"-effect).

Distributie

Diclofenac wordt voor 99,7% aan serumproteïnen gebonden. Het schijnbare verdelingsvolume bedraagt 0,12-0,17 l/kg. Het farmacokinetische gedrag van Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml blijft ook bij herhaalde toedieningen onveranderd. Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden. Diclofenac gaat in de synoviale vloeistof over, waar 2 tot 4 uren nadat de hoogste plasmaconcentraties bereikt zijn, maximale waarden worden gemeten. De schijnbare halfwaardetijd voor de eliminatie uit de synoviale vloeistof is 3 tot 6 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 uren 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'-methoxydiclofenac). Deze metabolieten worden hoofdzakelijk omgezet tot glucuronideconjugaten. Twee van deze fenolische metabolieten zijn biologisch actief, echter in veel mindere mate dan diclofenac.

Eliminatie

De totale plasmaklaring van diclofenac is 263 ± 56 ml/min. (gemiddelde waarde of - standaarddeviatie). De terminale halfwaardetijd bedraagt 1 tot 2 uur. Vier van de metabolieten, inclusief de beide actieve, hebben ook een korte plasmahalfwaardetijd van 1-3 uur. Een metaboliet, 3-hydroxy-4'-methoxydiclofenac 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.

Lineariteit/non-lineariteit

De hoeveelheid diclofenac die geabsorbeerd wordt is recht evenredig met de toegediende dosis.

Speciale populaties

Onderzoekingen met enkelvoudige intraveneuze doses van 50 mg ¹⁴C-diclofenac bij 4 patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie (creatinineklaring 3 tot 42 ml/min.) toonden aan, dat de aanvangswaarden van de radio-activiteit in het plasma van dezelfde orde van grootte waren als die van personen met een normale nierfunctie.

De biologische beschikbaarheid was alleen bij patiënten met een creatinineklaring van slechts 3 ml/min. duidelijk vergroot. De vertraging van de eliminatie trad hoofdzakelijk op bij de conjugaten van diclofenac en van zijn primaire metabolieten. De plasmaconcentratie van alle metabolieten van diclofenac bij elkaar bleek ingeval van nierinsufficiëntie toe te nemen, maar de eliminatie verschilde na de eerste 24 uur niet van die van patiënten met een normale nierfunctie. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min.) kunnen de steady-state concentraties van de hydroxymetabolieten van diclofenac bij elkaar bij een dosering van tweemaal daags 50 mg viermaal zo hoog worden als bij personen met een normale nierfunctie. Daar staat echter tegenover, dat die metabolieten voor een groot deel als farmacologisch weinig actieve conjugaten aanwezig zijn en dat de renale klaring gecompenseerd wordt door extra-klaring van moederstof en metabolieten via de gal.

Ook bij verminderde leverfunctie (chronische hepatitis, levercirrose zonder portale decompensatie) kunnen de kinetiek en het metabolisme van diclofenac dezelfde zijn als die van patiënten met een gezonde lever. Bij ernstige leverfunctiestoornissen is een nadelig effect op kinetiek en metabolisme echter niet uitgesloten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij de beoogde therapeutische doseringen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van zowel acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering als genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit met diclofenac.

Bij studies naar reproductietoxicologie werden de volgende resultaten gevonden:

- Toediening van NSAID's (waaronder diclofenac) remde de ovulatie bij konijnen en innesteling en vorming van de placenta in de rat, en leidde tot voortijdige sluiting van de ductus arteriosus in de zwangere rat. Maternaal toxische doses van diclofenac werden geassocieerd met dystokie, verlengde dracht, verminderde foetale overleving, en intra-uteriene groeivertraging bij ratten.
- Diclofenac had geen invloed op de vruchtbaarheid van de ouderdieren in ratten. Er werden geen aanwijzingen gevonden van een teratogeen potentieel in standaard embryo-foetale ontwikkelingsstudies in muizen, ratten of konijnen. Diclofenac had geen invloed op de prenatale, perinatale en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen met de uitzondering van de effecten op de foetus bij maternaal toxische doses.

De effecten van diclofenac op de reproductieparameters en de bevalling en ook de vernauwing van de ductus arteriosus in utero zijn farmacologische gevolgen van deze klasse van prostaglandinesynthaseremmers (zie rubriek 4.3 en 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol, N-acetylcysteïne, natriumhydroxide, mannitol, propyleenglycol en water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml oplossing voor injectie dient niet te worden vermengd met andere injectievloeistoffen.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen ampul á 3 ml.1 of 5 ampullen per kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 25586

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2001

Datum van de laatste verlenging: 19 juni 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 21 oktober 2020