

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Aurobindo 75 mg tabletten met verlengde afgifte
Diclofenac Aurobindo 100 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 75 mg natriumdiclofenac.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg natriumdiclofenac.

Hulpstoffen met bekend effect:

Diclofenac Aurobindo 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte: sucrose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Diclofenac Aurobindo 75 mg: ronde, biconvexe, witte tot gebroken witte tabletten zonder inscriptie
Diclofenac Aurobindo 100 mg: ronde, biconvexe, roze filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Geïndiceerd bij volwassenen voor de symptomatische of ondersteunende behandeling van:

- inflammatoire en degeneratieve aandoeningen van het bewegingsstelsel: reumatoïde polyarthritis, spondylarthritis ankylopoëtica, arthrosen met inbegrip van spondylarthrosen, pijnlijke symptomen van de wervelkolom; abarticulaire inflammatoire aandoeningen;
- acute jichtaanvallen;
- posttraumatische- en postoperatieve pijn; ontsteking en zwelling, b.v. na tandheelkundige ingreep of na orthopedische heekunde;
- gynaecologische pijnen en/of ontstekingen, b.v. primaire dysmenorree.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bijwerkingen kunnen tot het minimum worden beperkt door de laagste dosering die nog effectief is een zo kort mogelijk periode te gebruiken, zodat de symptomen beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aangegeven dosissen niet overschrijden.

Volwassenen

In de regel bedraagt de aanvangsdosis 100-150 mg per dag. In lichtere gevallen en als onderhoudstherapie volstaan meestal 75 - 100 mg per dag. De dagdosis kan echter tot 150 mg verhoogd worden.

Afhankelijk van de behoefte van de patiënt zal één tablet Diclofenac Aurobindo van 75 mg één of tweemaal daags of één tablet Diclofenac Aurobindo 100 mg éénmaal per dag worden ingenomen.

Indien de symptomen het meest uitgesproken zijn gedurende de nacht of 's morgens, wordt Diclofenac Aurobindo bij voorkeur 's avonds ingenomen.

Voor de symptomatische behandeling van primaire dysmenorree dient de dagdosis individueel te worden aangepast en bedraagt gewoonlijk 50-150 mg. In dit geval bedraagt de startdosis over het algemeen 50-100 mg per dag. Indien nodig mag deze dosis in de loop van de volgende menstruele cycli verhoogd worden tot een maximale dagdosis van 200 mg. De behandeling wordt gestart bij het optreden van de eerste symptomen en wordt in functie van de symptomatologie gedurende 2 a 3 dagen voortgezet.

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

Deze geneesmiddelen mogen niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar vanwege de sterkte van de dosering.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Voor oudere patiënten is het gewoonlijk niet nodig om de startdosis aan te passen. Voorzichtigheid is echter geboden vanwege medische basisredenen, met name voor zwakke oudere patiënten of oudere patiënten met een laag lichaamsgewicht. Oudere patiënten moeten behandeld worden met de laagste effectieve dosis (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Diclofenac Aurobindo is tegenaangewezen bij patiënten met nierfalen (GFR <15 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 4.3). Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie; daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen voor dosisaanpassing worden gedaan. Voorzichtigheid is geboden wanneer Diclofenac Aurobindo wordt toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Diclofenac Aurobindo is tegenaangewezen bij patiënten met leverfalen (zie rubriek 4.3). Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie; daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen voor dosisaanpassing worden gedaan. Voorzichtigheid is geboden wanneer Diclofenac Aurobindo wordt toegediend aan patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Congestief hartfalen (NYHA-I) of belangrijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten

Patiënten met congestief hartfalen (NYHA-I) of significante risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen zouden alleen met Diclofenac Aurobindo behandeld mogen worden na zorgvuldige overweging en alleen met doses ≤ 100 mg dagelijks indien behandeld voor langer dan 4 weken (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De tabletten met verlengde afgifte in hun geheel inslikken met wat water, bij voorkeur tijdens de maaltijden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Actieve maag- of darmzweer, bloeding of perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie ten gevolge van een behandeling met NSAID's. Actieve, of eerder herhaald optredende maagbloeding/-zweer (twee of meer afzonderlijke episodens van bewezen ulceratie of bloeding).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Leverfalen, nierfalen (GFR <15 ml/min/1,73m²) of hartfalen (zie rubriek 4.4).
- Zoals ook geldt voor andere niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's), is Diclofenac Aurobindo gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's versneld kan leiden tot astma, angio-oedeem, urticaria of acute rinitis (d.w.z. door NSAID's veroorzaakte kruisreactiviteitsreacties).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

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

Concomitant gebruik van Diclofenac Aurobindo met systemische NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, dient te worden vermeden vanwege het gebrek aan bewijs voor synergetische voordelen en vanwege het verhoogde risico op bijwerkingen.

Om algemene medische redenen is voorzichtigheid geboden bij bejaarde patiënten. Het verdient vooral aanbeveling om de laagste effectieve dosis te gebruiken bij kwetsbare, oudere patiënten of patiënten met een laag lichaamsgewicht.

Zoals ook geldt voor andere NSAID's, kunnen er in zeldzame gevallen met diclofenac allergische reacties optreden, met inbegrip van anafylactische/anafylactoïde reacties, ook zonder voorafgaande blootstelling aan dit 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.

Maskeren van tekenen van infectie

Net zoals andere NSAID's, kan Diclofenac Aurobindo op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die fataal kunnen zijn, werden gemeld bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, en kunnen te allen tijde gedurende de behandeling optreden, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. De gevolgen zijn meestal ernstiger bij bejaarde patiënten. Indien een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Diclofenac Aurobindo nemen dan dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt.

Zoals bij alle NSAID's, met inbegrip van diclofenac, is een strenge medische bewaking noodzakelijk en de nodige voorzichtigheid moet vooral in acht genomen worden als Diclofenac Aurobindo wordt voorgeschreven aan patiënten met symptomen die wijzen op gastro-intestinale aandoeningen of met een voorgeschiedenis die wijst op gastro-intestinale ulceratie, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8). Het risico op gastro-intestinale bloedingen is hoger naarmate de dosis NSAID's stijgt en bij patiënten die in het verleden ulcera hadden, vooral indien deze gepaard gingen met complicaties zoals bloeding of perforatie. Bejaarde patiënten hebben vaker bijwerkingen van NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn.

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 gastro-intestinale toxiciteit bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral indien deze gepaard gingen met bloeding of perforatie, en bij bejaarde patiënten te beperken, moet de behandeling gestart en voortgezet worden met de laagst effectieve dosis.

Een combinatietherapie met beschermende geneesmiddelen (bijv. protonpompremmers of misoprostol) dient te worden overwogen bij deze patiënten, en ook bij patiënten die gelijktijdig

geneesmiddelen moeten nemen die een geringe hoeveelheid acetylsalicylzuur bevatten (ASA/aspirine of andere geneesmiddelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, en vooral oudere patiënten, moeten alle ongewone abdominale symptomen melden (vooral gastro-intestinale bloeding). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die concomitante medicatie ontvangen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals systemische corticosteroiden, anticoagulantia, antitrombotica of selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5)

Bij patiënten met ulceratieve colitis of de ziekte van Crohn dient zorgvuldige medische controle plaats te vinden en moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen omdat hun aandoening kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Effecten op de lever

Zorgvuldige medische controle is noodzakelijk indien Diclofenac Aurobindo wordt voorgeschreven aan patiënten met leverfunctiestoornissen, omdat hun toestand kan verergeren.

Net als andere NSAID's kan diclofenac een of meer leverenzymwaarden verhogen. Tijdens een langdurige behandeling met Diclofenac Aurobindo moet de leverfunctie regelmatig gecontroleerd worden bij wijze van voorzorgsmaatregel. De toediening van Diclofenac Aurobindo moet worden gestaakt indien de leverfunctietests op termijn blijvend afwijken of verergeren, indien er klinische tekenen of symptomen optreden die op leveraandoeningen wijzen, of indien andere reacties optreden (bijv. eosinofilie, huiduitslag). Hepatitis kan bij gebruik van diclofenac optreden zonder prodromale symptomen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Diclofenac Aurobindo gebruikt wordt bij patiënten met hepatische porfyrie, omdat het een aanval kan uitlokken.

Effecten op de nieren

Aangezien vochtretentie en oedeem gemeld werden na behandeling met NSAID's, waaronder diclofenac, is voorzichtigheid met name geboden bij patiënten met hart- of nierinsufficiëntie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bejaarde patiënten en patiënten die concomitante medicatie met diuretica ontvangen of geneesmiddelen die de nierfunctie aanmerkelijk kunnen aantasten, en bij patiënten met een substantiële extracellulaire volumedepletie, ongeacht de oorzaak, bijvoorbeeld voor of na een zware chirurgische ingreep (zie rubriek 4.3). Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen als voorzorgsmaatregel wanneer Diclofenac Aurobindo in dergelijke gevallen wordt gebruikt. Na het staken van de behandeling treedt gewoonlijk herstel op en wordt de toestand van voor de behandeling weer bereikt.

Effecten op de huid

Ernstige huidreacties, waaronder enkele fatale, met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, werden zeer zelden gemeld als gevolg van de behandeling met NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten schijnen meer risico te lopen op deze reacties in een vroeg stadium van de behandeling: in de meeste gevallen trad de reactie op tijdens de eerste maand van de behandeling. Diclofenac Aurobindo moet worden gestaakt zodra de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale letsels of andere overgevoeligheidsreacties optreden.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of congestief hartfalen (NYHA-I) dienen tijdens de behandeling afdoende te worden gecontroleerd en/of een arts te bezoeken, aangezien er meldingen zijn van vochtretentie en oedeem als gevolg van behandeling met NSAID's.

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 en alleen met doses ≤ 100 mg dagelijks wanneer langer dan 4 weken behandeld. 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 geëvalueerd te worden.

Patiënten moeten waakzaam blijven voor de tekenen en symptomen van ernstige arteriothrombotische voorvallen (bijvoorbeeld pijn op de borst, kortademigheid, zwakte, slecht articuleren), die kunnen optreden zonder waarschuwing. Patiënten moeten onderricht worden om een dokter op te zoeken onmiddellijk wanneer zulks zich voordoet.

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.

Hematologische effecten

Bij langetermijnbehandeling met Diclofenac Aurobindo wordt, net als bij andere NSAID's, controle van het bloedbeeld aanbevolen.

Net als andere NSAID's kan diclofenac tijdelijk de bloedplaatjesaggregatie remmen. Patiënten met een verstoorde hemostase moeten zorgvuldig worden gevolgd.

Preëxistent astma

Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rinitis, zwelling van de neusslijmvliezen (neuspoliepen), chronische obstructieve longziekten of chronische infecties van de luchtwegen (vooral indien deze gepaard gaan met allergische, rinitisachtige symptomen) komen reacties op NSAID's zoals astma-exacerbatie (zogenaamde intolerantie voor analgetica / analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Daarom is bij deze patiënten extra voorzichtigheid geboden (voorbereiding op noodgevallen). Dat geldt ook voor patiënten die allergisch zijn voor andere substanties en daarop met bijv. huidreacties, pruritus of urticaria reageren.

Hulpstoffen

Sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Deze tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties omvatten interacties die waargenomen werden met Diclofenac Aurobindo maagsapresistente tabletten en/of overige farmaceutische toedieningsvormen van diclofenac.

Lithium: Bij gelijktijdige inname kan diclofenac de plasmaspiegels van lithium verhogen. Controle van de lithiumspiegel in het serum wordt aanbevolen.

Digoxine: Bij gelijktijdige inname kan diclofenac de plasmaspiegels van digoxine verhogen. Controle van de digoxinespiegel in het serum wordt aanbevolen.

Diuretica en antihypertensieve middelen: Net als bij andere NSAID's het geval is, kan gelijktijdig gebruik van diclofenac en diuretica of antihypertensiva (bijv. bètablokkers, angiotensineconverterende enzym-(ACE)remmers) een daling van het antihypertensieve effect van deze geneesmiddelen veroorzaken. Deze combinatie moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden toegediend en de bloeddruk van patiënten, vooral bejaarde patiënten, dient regelmatig te worden gecontroleerd. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en zowel na de start van de concomitante behandeling en periodiek daarna, dient de nierfunctie regelmatig gecontroleerd te worden. Dat is vooral het geval bij diuretica en ACE-remmers, vanwege het verhoogde risico op nefrotoxiciteit.

Overige NSAID's en corticosteroïden: Door concomitante toediening van diclofenac en andere systemische NSAID's of corticosteroïden kan de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen toenemen (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers: Voorzichtigheid is geboden aangezien gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Hoewel klinisch 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 serotonineheropnameremmers (SSRI's): Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's, waaronder diclofenac, en SSRI's kan het risico op gastro-intestinale bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica: Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac in combinatie met orale antidiabetica kan worden toegediend zonder dat dit invloed heeft op de klinische effecten. Er zijn echter enkele geïsoleerde meldingen gedaan van hyper- of hypoglykemische effecten bij gelijktijdige toepassing met antidiabetica, die tot een dosisaanpassing van de antidiabetica noopten gedurende de behandeling met diclofenac. Daarom wordt bij concomitante behandeling een zorgvuldige controle van de bloedglucosespiegel aanbevolen bij wijze van voorzorgsmaatregel.

Methotrexaat: Diclofenac kan de tubulaire nierklaring van methotrexaat remmen, waardoor de methotrexaatspiegel stijgt. Voorzichtigheid is geboden wanneer NSAID's, waaronder diclofenac, minder dan 24 uur voor of na een behandeling met methotrexaat worden toegediend, omdat de bloedspiegel van methotrexaat kan stijgen en de toxiciteit van deze stof daardoor kan toenemen.

Ciclosporine: Diclofenac kan net als andere NSAID's de nefrotoxiciteit van ciclosporine verhogen door effecten op de renale prostaglandines. Daarom moet in dit geval voor een lagere dosering diclofenac worden gekozen dan bij een patiënt die geen ciclosporine krijgt.

Chinolone-antibiotica: Er zijn geïsoleerde meldingen geweest van convulsies, die mogelijk veroorzaakt werden door concomitant gebruik van chinolonen en NSAID's.

Geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze hyperkalemie kunnen veroorzaken: Concomitante behandeling met kaliumsparende diuretica, ciclosporine, tacrolimus en trimethoprim kan tot verhoogde kaliumgehalten in het serum leiden, die regelmatig gecontroleerd moeten worden (zie rubriek 4.4).

Fenytoïne: Wanneer fenytoïne gelijktijdig met diclofenac wordt gebruikt, wordt controle van de fenytoïneconcentratie in het plasma aanbevolen omdat de blootstelling aan fenytoïne naar verwachting zal stijgen.

Colestipol en cholestyramine: Deze geneesmiddelen kunnen een vertraagde of verminderde absorptie van diclofenac veroorzaken. Daarom wordt aanbevolen om diclofenac ten minste een uur voor of 4 tot 6 uur na de toediening van colestipol/ cholestyramine toe te dienen.

CYP2C9-remmers: Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen met CYP2C9-remmers (zoals voriconazol, fluconazol en amiodarone) wordt voorgeschreven, omdat dit een significante stijging van de piekplasmaconcentratie kan veroorzaken en een verhoogde blootstelling aan diclofenac.

CYP2C9-inductoren: voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac gelijktijdig wordt voorgeschreven met CYP2C9-inductoren (zoals rifampicine), wat zou kunnen leiden tot een aanzienlijke afname van de plasmaconcentratie van en blootstelling aan diclofenac.

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 (zoals NSAID's) in de vroege fase van de zwangerschap, de beschikbare gegevens zijn echter niet doorslaggevend. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie steeg 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 postimplantatieverlies 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. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van diclofenac leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag 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. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan diclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
- renale disfunctie (zie hierboven), die zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligohydroamnion

en 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 die resulteert in een uitgestelde of verlengde arbeid

Ten gevolge hiervan is Diclofenac Aurobindo gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Net als andere NSAID's gaat diclofenac in geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Daarom mag Diclofenac Aurobindo niet toegediend worden tijdens de borstvoedingperiode om bijwerkingen bij de zuigeling te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Net als bij andere NSAID's kan het gebruik van Diclofenac Aurobindo schadelijk zijn voor de vruchtbaarheid van de vrouw en daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet worden overwogen om de behandeling met Diclofenac Aurobindo te staken.

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

Patiënten die visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, somnolentie of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel vertonen terwijl zij Diclofenac Aurobindo gebruiken, mogen geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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 rubrieken 4.3 en 4.4).

De bijwerkingen (Tabel 1) zijn in aflopende volgorde van frequentie en volgens de navolgende categorieën gerangschikt: zeer vaak (> 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 werden gemeld tijdens kortetermijnbehandeling of langetermijnbehandeling.

Tabel 1

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Trombocytopenie, leukopenie, anemie (met inbegrip van hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (met inbegrip van hypotensie en shock)
Zeer zelden	Angio-oedeem (waaronder faciaal oedeem)
Psychische stoornissen	
Zeer zelden	Desoriëntatie, depressie, insomnia, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische stoornis
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Zelden	Somnolentie
Zeer zelden	Paresthesie, geheugenstoornis, convulsies, angst, tremor, aseptische meningitis, dysgeusie, cerebrovasculair accident
Oogaandoeningen	
Zeer zelden	Verminderde visus, wazig zicht, diplopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	Vertigo
Zeer zelden	Tinnitus, gehoorstoornis
Hartaandoeningen	
Soms*	Myocardinfarct, hartfalen, palpitaties, pijn op de borst
Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden	Astma (waaronder dyspneu)
Zeer zelden	Pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen	

Vaak	Nausea, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust.
Zelden	Gastritis, gastro-intestinale bloeding, hematemese, diarree met bloedverlies, melaena, gastro-intestinale ulcus (met of zonder bloeding of perforatie)
Zeer zelden	Colitis (met inbegrip van hemorragische colitis en exacerbatie van ulceratieve colitis of ziekte van Crohn), constipatie, stomatitis (met inbegrip van ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale aandoening, intestinale diafragma stricturen, pancreatitis
Niet bekend	Ischemische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde transaminases
Zelden	Hepatitis, geelzucht, leverstoornis
Zeer zelden	Fulminante hepatitis, hepatische necrose, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag
Zelden	Urticaria
Zeer zelden	Bulleuze dermatitis, eczema, erythema, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom), exfoliatieve dermatitis, alopecie, fotosensibilisatie, purpura, Henoch-Schönlein purpura, pruritus
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer zelden	Acute nierschade (acuut nierfalen), hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, tubulointerstitiële nefritis, renale papillaire necrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zelden	Oedeem

*De frequentie reflecteert gegevens van langetermijnbehandeling met een hoge dosis (150 mg/dag)

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:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering van Diclofenac Aurobindo veroorzaakt geen kenmerkend klinisch beeld. Volgende symptomen zijn mogelijk: hoofdpijn, motorische opwinding, spierspasmen, verhoogde irritabiliteit, ataxie, vertigo; convulsies, vooral bij kinderen op lage leeftijd; epigastrische pijn, nausea, braken, hematemese, diarree, gastroduodenaal ulcus; leverfunctiestoornissen; oligurie, tinnitus. In geval van een aanzienlijke vergiftiging kunnen acuut nierfalen en leverschade optreden.

Behandeling

Behandeling van acute intoxicatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen bestaat hoofdzakelijk uit ondersteunende en symptomatische maatregelen, zoals:

- zo vroeg mogelijk de resorptie voorkomen bij middel van maagspoeling of braken (na inname van een potentieel levensbedreigende overdosering) en toediening van carbo adsorbens (na inname van een potentieel toxische overdosering);
- ondersteunende en symptomatische behandeling in geval van verwickelingen zoals hypotonie, nierinsufficiëntie, convulsies, gastro-intestinale irritatie en respiratoire depressie.

Omwille van hun hoge bindingsgraad aan eiwitten en hun hoge metabolisatiegraad is het waarschijnlijk overbodig, voor de eliminatie van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, beroep te doen op specifieke therapeutische maatregelen zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie.

5. FARMCOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische middelen, azijnzuurderivaten en verwante vergindingen, ATC code: M01A B05.

Diclofenac Aurobindo bevat als werkzaam bestanddeel natriumdiclofenac, een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met uitgesproken analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische effecten. Het werkingsmechanisme is hoofdzakelijk gebaseerd op een inhibitie van de biosynthese van prostaglandinen, wat experimenteel uitvoerig werd aangetoond.

Verlaagde prostaglandine-synthese leidt tot vermindering:

- van de ontsteking, ingevolge gedeeltelijke uitschakeling van een van haar meest belangrijke mediators;
- van de pijn, doordat prostaglandinen verantwoordelijk worden geacht voor een sensibilisering van de zenuwuiteinden aan mechanische stimuli of aan substanties die in ontstoken weefsel vrijkomen, bv. bradykinine;
- van de menstratiepijn, die nauw verband houdt met een verhoogde uterus-activiteit en met hoge concentraties aan prostaglandinen in het menstrueel bloed;
- van de koorts, doordat prostaglandinen (waarvan de productie wordt verhoogd onder invloed van leucocytaire pyrogenen) ingrijpen ter hoogte van het hypothalamisch thermoregulerend centrum.

In vitro testen hebben aangetoond dat diclofenac bij concentraties die equivalent zijn aan deze bereikt bij de mens, de biosynthese van proteoglycanen in het kraakbeen daarentegen niet onderdrukt.

In geval van reumatische aandoeningen, geeft de anti-inflammatoire en analgetische werking van diclofenac een merkelijke vermindering van de symptomen (rustpijn, pijn bij beweging, ochtendstijfheid, zwelling van de gewrichten e.d.), zowel als een verbetering van de mobiliteit van de betrokken gewrichten.

Klinische studies hebben bovendien het sterke analgetische effect van diclofenac aangetoond in geval van matige en ernstige pijn van niet-reumatische oorsprong. Dit effect manifesteert zich binnen de 15 à 30 minuten. Bovendien blijkt dat het gebruik van Diclofenac Aurobindo bij primaire dysmenorroe zowel de pijn als het bloedverlies kan verminderen. Bij posttraumatische en postoperatieve inflammatoire symptomen blijkt Diclofenac Aurobindo de spontane pijn en de pijn bij beweging snel te stillen en vermindert de inflammatoire zwelling, alsook het wonddoedeem. Gelijktijdige toediening van Diclofenac Aurobindo kan het gebruik van opiaten ter bestrijding van post-operatieve pijn significant beperken.

Wanneer een dagdosis van 75 of 100 mg noodzakelijk is, kan Diclofenac Aurobindo 75 mg of 100 mg worden gebruikt. Dit geeft de mogelijkheid het aantal innames tot één per dag te beperken, wat de therapietrouw bevordert, een lange termijn behandeling vereenvoudigt en het risico van verkeerde dosering beperkt. Diclofenac Aurobindo 75 mg biedt eveneens de mogelijkheid de maximale dagdosis van 150 mg tot twee innames te beperken.

Er is beperkte ervaring uit klinische studies over het gebruik van diclofenac in pediatrische patiënten met juveniele reumatoïde arthritis / juveniele idiopatische arthritis (JRA/JIA). In een gerandomiseerde, dubbel-blinde, 2-weken, parallel groep studie in kinderen van 3-15 jaar met JRA/JIA, werden de doeltreffendheid en de veiligheid van dagelijks 2-3 mg/kg lichaamsgewicht vergeleken met acetylsalicylzuur (ASS, 50-100 mg/kg lichaamsgewicht/dag) en placebo – 15 patiënten in elke groep. In de globale evaluatie, vertoonden 11 van de 15 patiënten op diclofenac, 6 van de 12 patiënten op aspirine en 4 van de 15 patiënten op placebo een statistisch significante verbetering ($p < 0,05$). Het aantal pijnlijke gewrichten verminderde met diclofenac en ASS, maar verhoogde met placebo. In een tweede gerandomiseerde, dubbel-blinde, 6-weken, parallel groep studie in kinderen van 4-15 jaar met JRA/JIA, was de doeltreffendheid van diclofenac (dagelijkse dosis van 2-3 mg/kg lichaamsgewicht, $n=22$) vergelijkbaar met die van indomethacine (dagelijkse dosis van 2-3 mg/kg lichaamsgewicht, $n=23$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ongeveer 4 uur na toediening van een tablet met verlengde afgifte Diclofenac Aurobindo van 100 mg of 75 mg bedragen de piekconcentraties respectievelijk 0,5 mcg/ml of 0,4 mcg/ml (1,6 of 1,25 mmol/l).

Voeding heeft geen klinisch relevante invloed op de resorptie en de biologische beschikbaarheid van Diclofenac tabletten met verlengde afgifte

Gemiddelde plasmaconcentraties van 13 ng/ml (40 nmol/l) worden na 24 uur gemeten bij inname van Diclofenac tabletten met verlengde afgifte 100 mg en na 16 uur voor de 75 mg. De geresorbeerde hoeveelheid is lineair evenredig met de toegediende dosis. Na herhaalde toedieningen van Diclofenac tabletten met verlengde afgifte 100 mg éénmaal per dag of 75 mg tweemaal per dag bedragen de plasmaspiegels respectievelijk 22 ng/ml en 25 ng/ml (70 nmol/l en 80 nmol/l).

Distributie

Aangezien ongeveer de helft van diclofenac wordt gemetaboliseerd in de lever (first pass effect), bedraagt de oppervlakte onder de concentratiecurve (AUC) na orale toediening ongeveer de helft van deze na parenterale toediening (i.m. of i.v.) van eenzelfde dosis.

De farmacokinetiek verandert niet na herhaalde toedieningen. Er treedt geen accumulatie op indien de aanbevolen dosisintervallen worden opgevolgd.

Na toediening van equivalente dosissen (mg/kg lichaamsgewicht) worden bij kinderen dezelfde plasmaconcentraties bekomen als bij volwassenen.

Diclofenac wordt voor 99,7 % gebonden aan plasma-eiwitten, vooral aan albumine (99,4 %).

Hiermee zal rekening moeten worden gehouden indien het gecombineerd wordt met andere farmaca die sterk aan eiwitten gebonden zijn. Het schijnbare distributievolume bedraagt 0,12-0,17 l/kg.

Diclofenac dringt in het synoviaal vocht, waar de maximale concentraties bereikt worden 2 tot 4 uur na de plasmapijkconcentratie. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd uit het synoviaal vocht bedraagt 3-6 uur. Twee uur na het bereiken van de plasmapijkconcentraties zijn de concentraties aan werkzaam bestanddeel in het synoviaal vocht reeds hoger dan in het plasma, een toestand die tot 12 uur lang kan aanhouden.

Diclofenac werd gedetecteerd in een verwaarloosbare hoeveelheid (100 ng/ml) in borstmelk in één zogende moeder, hoewel de uitgescheiden hoeveelheid verwaarloosbaar is en equivalent met 0,03 mg/kg/dagdosis voor een zuigeling die borstmelk nuttigt.

Biotransformatie

De biotransformatie van diclofenac geschiedt gedeeltelijk door glucuroconjugatie van de intacte molecule, doch vooral door enkelvoudige en multiële hydroxylering en methoxylering, met vorming van verscheidene fenolmetabolieten die vooral geëlimineerd worden door glucuroconjugatie. Twee van de fenolmetabolieten zijn biologisch actief, maar in veel mindere mate dan diclofenac.

Eliminatie

De totale systemische klaring van diclofenac in het plasma bedraagt 263 +/- 56 ml/min (gemiddelde waarde +/- standaardafwijking). De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1-2 uur. Vier van de metabolieten, waaronder de twee actieve, hebben ook een korte halfwaardetijd van 1-3 uur. Eén metaboliet heeft een langere halfwaardetijd, maar is virtueel inactief.

Ongeveer 60 % van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine onder de vorm van het glucuroconjugaat van diclofenac en onder de vorm van metabolieten, waarvan de meeste ook tot glucuroconjugaat werden omgezet. Minder dan 1 % wordt in onveranderde vorm renaal geëxcreteerd. Het overige van de dosis wordt, na metabolisatie, langs de gal in de faeces uitgescheiden.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Geriatrische patiënten: De resorptie, de metabolisatie en de excretie van diclofenac worden niet significant beïnvloed door de leeftijd van de patiënt.

Nierfunctiestoornissen: Op basis van de kinetiek na toediening van één enkele dosis aan patiënten met nierinsufficiëntie, verwacht men voor deze patiëntengroep geen accumulatie van het niet gemetaboliseerd werkzaam bestanddeel, op voorwaarde dat de gebruikelijke dosis wordt gegeven. Bij een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min liggen de theoretische steady-state spiegels van de hydroxy-metabolieten ongeveer viermaal hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Deze metabolieten worden echter uiteindelijk uitgescheiden langs de gal.

Leverfunctiestoornissen: Bij patiënten met chronische hepatitis of niet-gedecompenseerde cirrose, zijn de kinetiek en de metabolisatie van diclofenac dezelfde als bij patiënten met een intacte lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit acute en herhaalde dosis-toxiciteitsstudies, zowel als genotoxiciteit, mutageniciteit en carcinogeniciteitsstudies met diclofenac toonden geen specifiek risico voor mensen bij de bedoelde therapeutische doses. In standaard preklinische dierstudies, was er geen bewijs dat diclofenac teratogeen potentieel had in muizen, ratten of konijnen.

Diclofenac had geen invloed op de vruchtbaarheid van ouderdieren bij ratten. Behalve minimale foetale effecten bij maternale toxische doses, was de prenatale, perinatale en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen niet aangetast.

Toediening van NSAIDs (waaronder diclofenac) remde de ovulatie bij konijnen en de implantatie en placentatie bij ratten, en gaf aanleiding tot voortijdige sluiting van de ductus arteriosus bij zwangere ratten. Maternale toxische doses diclofenac werden geassocieerd met dystocie, verlengde gestatie, verminderde foetale overleving en intra-uteriene groeivertraging bij ratten. De lichte effecten van diclofenac op de reproductieparameters en baring zowel als constrictie van de ductus arteriosus in utero zijn farmacologische gevolgen van deze klasse prostaglandinesyntheseinhibitoren (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Diclofenac Aurobindo 75 mg tabletten met verlengde afgifte

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide, cetylalcohol, magnesiumstearaat, povidon, sucrose.

Diclofenac Aurobindo 100 mg tabletten met verlengde afgifte

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide, cetylalcohol, magnesiumstearaat, povidon, sucrose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), titaandioxide (E171), rood ijzeroxyde (E172), polysorbaat 80.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diclofenac Aurobindo 75 mg tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 30 en 60 tabletten.

Diclofenac Aurobindo 100 mg tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 30 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo N.V.,
E. Demunterlaan 5 box 8,
1090 Brussel

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

Diclofenac Aurobindo 75 mg tabletten met verlengde afgifte: BE232382

Diclofenac Aurobindo 100 mg tabletten met verlengde afgifte: BE189472

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 12/2023

Goedkeuringsdatum: 02/2024