SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Sandoz Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg natriumdiclofenac.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 119,0 mg sucrose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Roze, ronde, biconvexe omhulde tabletten met schuine randen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van:
- inflammatoire en degeneratieve vormen van reuma: reumatoïde artritis, artrose waaronder spondylartritis
- periartritis humeroscapularis (gezien het pijnstillende effect van natriumdiclofenac)

Aangezien de galenische vorm van dit geneesmiddel een vorm met verlengde afgifte is, is het product niet geïndiceerd als een snelle doeltreffendheid (pijnstilling) vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemene informatie
De dosis moet individueel worden aangepast. Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door de laagste doeltreffende dosering te gebruiken, voor de kortste duur die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.4).

Dosering
Volwassenen
De aanbevolen startdosering is 100-150 mg eenmaal per dag. De dagdosis mag worden verhoogd tot 150 mg diclofenac door extra toediening van natriumdiclofenac 25 mg of 50 mg maagsapresistente tabletten of suppositoria.
In geval van lichte stoornissen en bij een langetermijnbehandeling volstaat 100 mg per dag gewoonlijk.

De maximale dagdosering is 150 mg.

Speciale populaties
Nierinsufficiëntie
Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie 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 milde tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie
Diclofenac is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie 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 milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Diclofenac Sandoz Retard wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten gezien de sterkte van de dosis.

Ouderen (65 jaar of ouder)
Oudere patiënten moeten worden behandeld met de laagste doeltreffende dosering (zie ook rubriek 4.4). De dosis moet worden aangepast aan de medische toestand van de patiënt, vooral bij kwetsbare oudere patiënten of oudere mensen met een laag lichaamsgewicht.

Wijze van toediening
Als de symptomen meer uitgesproken zijn ’s nachts of ’s morgens, moet Diclofenac Sandoz Retard bij voorkeur ’s avonds worden ingenomen.
Diclofenac Sandoz Retard mag niet worden verdeeld of gekauwd.
De tabletten worden bij voorkeur in hun geheel met vloeistof ingeslikt tijdens een maaltijd.

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 bloeding of perforatie gerelateerd aan een vroegere behandeling met NSAID’s (zie rubrieken 4.4 en 4.8)
- Actief of voorgeschiedenis van recidiverend peptisch ulcus/bloeding (twee of meer onderscheiden episoden van bewezen ulceratie of bloeding) (zie rubriek 4.4 en 4.8)
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Ernstige leverinsufficiëntie en leverfalen (zie rubriek 4.4)
- Ernstige nierinsufficiëntie en nierfalen (zie rubriek 4.4)
- Zoals andere NSAID’s, is diclofenac ook gecontra-indiceerd bij patiënten die astma, angio-oedeem, urticaria of acute rinitis hebben gehad na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID’s (d.w.z. NSAID-geïnduceerde kruisreactie) (zie rubrieken 4.4 en 4.8)
- Actieve bloeding of een bloedingsstoornis
- Bloeddyscrasie
- Beenmergdepressie
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV)
- Ischemische hartziekte
- Perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door de laagste doeltreffende dosering te gebruiken gedurende de kortst mogelijke tijd nodig om de symptomen te controleren (zie rubriek 4.2 en verder gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van natriumdiclofenac aan patiënten met systemische lupus erythematosus of mixed connective tissue disease.

Het gebruik van natriumdiclofenac kan, zoals alle geneesmiddelen die het cyclo-oxygenase/de prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid verstoren en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijk bevrucht raken of die worden onderzocht wegens onvruchtbaarheid, moet stopzetting van natriumdiclofenac worden overwogen (zie rubriek 4.6).

Gastro-intestinale (GI) effecten
Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gerapporteerd met alle NSAID's met inbegrip van diclofenac en kunnen om het even wanneer tijdens de behandeling optreden met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale problemen. Doorgaans hebben ze ernstigere gevolgen bij ouderen. Als er een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die diclofenac krijgen, moet het geneesmiddel worden gestaakt.

Zoals met alle NSAID's is ook met diclofenac een nauwgezette medische supervisie vereist en is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van diclofenac aan patiënten met symptomen die wijzen op GI aandoeningen of met een voorgeschiedenis die wijst op gastrointestinale ulceratie, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8). Het risico op GI bloeding is hoger naarmate de dosering van het NSAID hoger is, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of perforatie en bij ouderen.

Om het risico op GI toxiciteit te verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of perforatie, en bij ouderen, moet men de behandeling starten en voortzetten met de laagste doeltreffende dosering.

Een combinatietherapie met beschermende geneesmiddelen (bv. protonpompremmers of misoprostol) moet worden overwogen bij die patiënten en ook bij patiënten die tevens geneesmiddelen moeten innemen die een lage dosering acetylsalicylzuur (ASZ) bevatten, of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico waarschijnlijk verhogen (zie verder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI toxiciteit, vooral ouderen, moeten ongewone buiksymptomen (vooral GI bloeding) melden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die nog andere geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers en plaatjesremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Nauwlettende medische controle en voorzichtigheid zijn ook geboden bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, omdat hun toestand zou kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

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.

Vooraf bestaand astma
Bij patiënten met astma, seizoengebonden allergische rinitis, zwelling van het neusslijmvlies (d.w.z. neuspoliepen), chronisch obstructief longlijden of chronische infecties van de luchtwegen (vooral indien in verband met symptomen van allergische rinitis) treden vaker reacties op NSAID's op zoals exacerbatie van het astma (zogeheten intolerantie voor pijnstillers/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria dan bij andere patiënten. Daarom worden bijzondere voorzorgsmaatregelen aanbevolen bij dergelijke patiënten (voorbereid zijn op een urgentie). Dat geldt ook voor patiënten die allergisch zijn voor andere stoffen, bv. met huidreacties, jeuk of urticaria.

Huidreacties
Ernstige huidreacties, die soms fataal aflopen, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, en gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie zijn zeer zelden gerapporteerd in samenhang met het gebruik van diclofenac (zie rubriek 4.8). Het risico op die reacties blijkt het hoogst te zijn in het begin van de behandeling. In de meeste gevallen treedt de reactie op tijdens de eerste maand van de behandeling. Diclofenac moet worden stopgezet zodra er huiduitslag, slijmvliesletsels of andere tekenen van overgevoeligheid verschijnen.

Zoals met andere NSAID's kunnen in zeldzame gevallen ook allergische reacties waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties optreden met diclofenac zonder vroegere blootstelling aan de werkzame stof. 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.

Hepatische effecten
Een nauwgezette medische supervisie is vereist bij het voorschrijven van diclofenac aan patiënten met een verminderde leverfunctie, omdat hun toestand zou kunnen verergeren.
Zoals met andere NSAID's kunnen de waarden van één of meer leverenzymen stijgen bij gebruik van diclofenac. Tijdens een lange behandeling met diclofenac is veiligheidshalve een regelmatige monitoring van de leverfunctie geïndiceerd. Als de leverfunctietests abnormaal blijven of nog verergeren, als er klinische tekenen of symptomen verschijnen die consistent zijn met een leverziekte, of als er andere verschijnselen optreden (bv. eosinofilie, rash), moet diclofenac worden stopgezet. Hepatitis kan optreden bij gebruik van diclofenac zonder prodromale symptomen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van diclofenac bij patiënten met hepatische porfyrie, aangezien het een aanval zou kunnen uitlokken.

Renale effecten
Vochtretentie en oedeem zijn gerapporteerd bij behandeling met NSAID's met inbegrip van diclofenac. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, ouderen, patiënten die een concomitante behandeling krijgen met diuretica of geneesmiddelen die de nierfunctie significant kunnen verstoren, en patiënten met een belangrijke depletie van het extracellulaire volume ongeacht de oorzaak daarvan, bv. voor of na een grote operatie. Veiligheidshalve wordt in dergelijke gevallen monitoring van de nierfunctie aanbevolen bij gebruik van diclofenac. Na stopzetting van de behandeling volgt gewoonlijk een herstel tot de toestand voor behandeling.
Als NSAID's zoals diclofenac worden gecombineerd met diuretica, ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten, kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut

nierfalen, bij sommige patiënten toenemen, vooral als de nierfunctie al gecompromitteerd is (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Een gepaste controle en advies zijn vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of congestief hartfalen (NYHA I) aangezien vochtretentie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van diclofenac, in het bijzonder bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij een langdurige behandeling, geassocieerd kan worden met een toegenomen risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte).

Patiënten met congestief hartfalen (NYHA I) of met 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 welke cardiovasculaire patiënten diclofenac niet mag 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 doeltreffende dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden.

Patiënten dienen alert te blijven op de signalen en symptomen van ernstige arteriële trombotische voorvallen (bv. 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.

Hematologische effecten
Tijdens een langdurige behandeling met diclofenac wordt net zoals met andere NSAID's een monitoring van het aantal bloedcellen aanbevolen.

Zoals andere NSAID's kan diclofenac tijdelijk de plaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen. Patiënten met stoornissen van de hemostase moeten zorgvuldig worden gemonitord.

Ouderen (65 jaar of ouder)
Op fundamentele medische gronden is voorzichtigheid geboden bij ouderen. Het wordt vooral aanbevolen om de laagste doeltreffende dosering te gebruiken bij fragiele oudere patiënten of ouderen met een laag lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten vertonen eerder een verminderde nier-, cardiovasculaire of leverfunctie en daarom is zorgvuldige supervisie vereist.

Ouderen vertonen vaker bijwerkingen op NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kan zijn (zie rubriek 4.2).

Interactie met NSAID's
Concomitant gebruik van diclofenac met systemische NSAID's waaronder cyclo-oxygenase 2-selectieve remmers moet worden vermeden bij gebrek aan gegevens die wijzen op synergetische gunstige effecten, en gezien de kans op additieve bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Maskering van de tekenen van infectie
Net als andere NSAID's kan diclofenac door zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.
Uitzonderlijk kan varicella leiden tot ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke delen. Tot nog toe kan niet worden uitgesloten dat NSAID's zouden kunnen bijdragen tot een verergering van die infecties. Daarom is het raadzaam om Diclofenac Sandoz Retard niet te gebruiken bij een varicella-infectie.

Diclofenac Sandoz Retard bevat natrium en sucrose
Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

A. Waargenomen interacties waar rekening mee moet worden gehouden

CYP2C9-remmers
Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige voorschrijven van diclofenac met CYP2C9-remmers (zoals fluconazol, amiodaron, voriconazol en sulfinpyrazon), wat zou kunnen resulteren in een significante stijging van de piekplasmaconcentraties van, en de blootstelling aan diclofenac. Gelijktijdige toediening van voriconazol resulteerde in een stijging van de AUC en de C_{max} van diclofenac met respectievelijk 78% en 114%.

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

Lithium
Bij concomitant gebruik kan diclofenac de plasmaconcentraties van lithium verhogen. Monitoring van de serumlithiumspiegel wordt aanbevolen.

Digoxine
Bij concomitant gebruik kan diclofenac de plasmaconcentraties van digoxine verhogen. Monitoring van de serumdigoxinespiegel wordt aanbevolen.

Diuretica en antihypertensiva
NSAID's zoals diclofenac kunnen het effect van diuretica en antihypertensiva verminderen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van die combinatie en moet de bloeddruk periodiek worden gemonitord, vooral bij oudere patiënten. Als NSAID's zoals diclofenac worden gecombineerd met diuretica, ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten, kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, met inbegrip van mogelijk acuut nierfalen (dat gewoonlijk reversibel is), bij sommige patiënten toenemen, vooral als de nierfunctie al gecompromitteerd is (bv. uitgedroogde of oudere patiënten). Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van die combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en er moet worden overwogen om de nierfunctie te volgen na het starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna, vooral met diuretica en ACE-remmers gezien het hogere risico op nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine
Zoals andere NSAID's kan diclofenac de nefrotoxiciteit van ciclosporine verhogen door een effect op de renale prostaglandines. Bovendien is gerapporteerd dat ciclosporine de plasmaconcentraties van diclofenac met ongeveer 100% kan verhogen. Daarom moet diclofenac worden toegediend in een lagere dosering dan de dosering die zou worden gebruikt bij patiënten die geen ciclosporine krijgen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken
Concomitante behandeling met kaliumsparende diuretica, ciclosporine, tacrolimus of trimethoprim kan gepaard gaan met verhoogde serumkaliumspiegels. Daarom moet de serumkaliumspiegel vaak worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Chinolonantibiotica
Er zijn geïsoleerde rapporten van convulsies die mogelijk toe te schrijven waren aan het concomitante gebruik van chinolonen en NSAID's.

B. Te verwachten interacties waar rekening mee moet worden gehouden

Andere NSAID's en corticosteroïden
Concomitante toediening van diclofenac en andere systemische NSAID's of corticosteroïden kan de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4). Concomitante toediening van acetylsalicylzuur verlaagt de plasmaconcentratie van diclofenac zonder de klinische doeltreffendheid ervan in het gedrang te brengen.

Anticoagulantia en plaatjesaggregatieremmers
Voorzichtigheid is geboden aangezien concomitante toediening het bloedingsrisico kan verhogen (zie rubriek 4.4). Hoewel de gegevens van klinische studies er niet op lijken te wijzen dat diclofenac invloed heeft op het effect van anticoagulantia, zijn er rapporten van een hoger risico op bloeding bij patiënten die tegelijkertijd diclofenac en anticoagulantia krijgen. Daarom wordt een nauwgezette monitoring van dergelijke patiënten aanbevolen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)
Concomitante toediening van systemische NSAID's, waaronder diclofenac, en SSRI's kan het risico op maag-darmbloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica
In klinische studies is aangetoond dat diclofenac samen met orale antidiabetica mag worden toegediend zonder het klinische effect ervan te beïnvloeden. Er zijn echter geïsoleerde rapporten van zowel hypoglykemische als hyperglykemische effecten, waarvoor de dosis van de antidiabetica tijdens behandeling met diclofenac moest worden veranderd. Daarom wordt veiligheidshalve monitoring van de glykemie aanbevolen tijdens concomitante behandeling.

Fenytoïne
Bij concomitant gebruik van fenytoïne met diclofenac wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van fenytoïne te volgen aangezien de blootstelling aan fenytoïne naar verwachting zal stijgen.

Methotrexaat
Diclofenac kan de klaring van methotrexaat door de niertubuli remmen waardoor de methotrexaatwaarden toenemen. Voorzichtigheid is geboden als NSAID's zoals diclofenac worden toegediend minder dan 24 uur voor of na toediening van methotrexaat, omdat de bloedconcentraties van methotrexaat zouden kunnen stijgen en omdat de toxiciteit van die stof zou kunnen toenemen.

Colestipol en colestyramine
Colestipol/colestyramine kan de absorptie van diclofenac vertragen of verminderen. Daarom wordt aanbevolen diclofenac minstens 1 uur voor of 4 tot 6 uur na toediening van colestipol/colestyramine in te nemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens van epidemiologische studies wijzen op een hoger risico op miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%.
Het risico zou stijgen met de dosering en de duur van de behandeling. Bij dieren veroorzaakt de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer meer verlies voor en na de implantatie en een hogere embryonale en foetale sterfte.
Bovendien werd een hogere incidentie van allerhande misvormingen gerapporteerd waaronder cardiovasculaire misvormingen, bij dieren die prostaglandinesyntheseremmers hadden gekregen tijdens 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. Daarnaast zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag diclofenac niet worden toegediend in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien diclofenac wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te raken, of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevindt, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan diclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en ductus arteriosus constrictie uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus constrictie wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven);

de moeder en de pasgeborene op het einde van de zwangerschap blootstellen aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een plaatjesaggregatieremmend effect dat zelfs bij toediening van zeer lage doseringen kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties met daardoor een uitstel van de arbeid of een langere arbeid.

Diclofenac is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Zoals andere NSAID's wordt diclofenac in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mag diclofenac niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, om bijwerkingen bij de zuigeling te vermijden.

Vruchtbaarheid
Zoals met andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen. Diclofenac wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of die worden onderzocht wegens onvruchtbaarheid, moet stopzetting van diclofenac worden overwogen.

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

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die tijdens het gebruik van diclofenac echter last hebben van visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, somnolentie of andere stoornissen van het centraal zenuwstelsel, dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische studies en/of in spontane meldingen of in de literatuur vermelde gevallen (onderstaande tabel), worden gerangschikt volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse. Binnen elke systeem-orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens de frequentie, met de frequentste bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst. Bovendien is de bijbehorende frequentiecategorie voor elke bijwerking, gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); frequentie niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen omvatten de bijwerkingen die werden gerapporteerd met diclofenac maagsapresistente tabletten en/of andere farmaceutische vormen van diclofenac bij gebruik op korte of lange termijn.

Tabel: Bijwerkingen

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 (met inbegrip van oedeem van het gezicht)
Psychische stoornissen		
	Zeer zelden:	Desoriëntatie, depressie, insomnia, nachtmerrie, prikkelbaarheid, psychotische stoornis, angst
Zenuwstelselaandoeningen		
	Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
	Zelden:	Slaperigheid
	Zeer zelden:	Paresthesie, geheugenstoornis, convulsie, tremor, aseptische meningitis, dysgeusie, cerebrovasculair accident
Oogaandoeningen		

	Zeer zelden:	Afgenomen zicht, wazig zicht, diplopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		
	Vaak:	Vertigo
	Zeer zelden:	Tinnitus, gehoordaling
Hartaandoeningen		
	Soms*:	Myocardinfarct, hartfalen, hartkloppingen, pijn in de borstkas
	Frequentie niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen		
	Zeer zelden:	Hypertensie, vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zelden:	Astma (met inbegrip van dyspneu)
	Zeer zelden:	Pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Vaak:	Nausea, braken, diarree, dyspepsia, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust
	Zelden:	Gastritis, maag-darmbloeding, hematemese, hemorragische diarree, melena, gastro-intestinaal ulcus (met of zonder bloeding of perforatie)
	Zeer zelden:	Colitis (met inbegrip van hemorragische colitis en exacerbatie van colitis ulcerosa of ziekte van Crohn), constipatie, stomatitis (met inbegrip van ulceratieve stomatitis), glossitis, slokdarmstoornis, intestinale diafragmaziekte, pancreatitis
	Frequentie niet bekend	Ischemische colitis
Lever- en galaandoeningen		
	Vaak:	Verhoogde transaminasen
	Zelden:	Hepatitis, geelzucht, leverstoornis
	Zeer zelden:	Fulminante hepatitis, levernecrose, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Vaak:	Rash
	Zelden:	Urticaria
	Zeer zelden:	Bulleuze dermatitis, eczeem, erytheem, erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), exfoliatieve dermatitis, alopecia, fotosensitiviteitsreactie, purpura (met inbegrip van de ziekte van Henoch-Schönlein), jeuk
	Frequentie niet bekend:	Fixed-drugeruptie, gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Zeer zelden:	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, tubulo-interstitiële nefritis, renale papillaire necrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zelden:	Oedeem

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

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) geassocieerd met het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubrieken 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen
Een overdosering van diclofenac veroorzaakt geen typisch klinisch beeld. Een overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, maag-darmbloeding, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In geval van een significante intoxicatie zijn acuut nierfalen en leverbeschadiging mogelijk.

Therapeutische maatregelen
De behandeling van een acute intoxicatie met NSAID's, inclusief diclofenac, bestaat vooral in ondersteunende maatregelen en een symptomatische behandeling. Ondersteunende maatregelen en een symptomatische behandeling moeten worden gegeven voor complicaties zoals hypotensie, nierfalen, convulsies, maag-darmstoornis en ademhalingsdepressie.

Speciale maatregelen zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie helpen waarschijnlijk niet om NSAID's zoals diclofenac te elimineren gezien de hoge eiwitbinding en het extensieve metabolisme.

Actieve kool kan worden overwogen na ingestie van een potentieel toxische overdosering en maagdecontaminatie (bv. braken, maagspoeling) na ingestie van een potentieel levensbedreigende dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische producten, niet-steroïdale, ATC-code: M01AB05

Werkingsmechanisme
Diclofenac Sandoz Retard bevat de prostaglandinesynthetaseremmer natriumdiclofenac.
Dat is een fenylazijnzuurderivaat met ontstekingsremmende, pijnstillende en koortswerende eigenschappen.
Remming van de prostaglandinebiosynthese (aangetoond in experimenten) wordt als fundamenteel beschouwd voor zijn werkingsmechanisme. Prostaglandines spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van ontsteking, pijn en koorts.

Farmacodynamische effecten
Bij reumatische aandoeningen geven de ontstekingsremmende en pijnstillende eigenschappen van natriumdiclofenac een klinische respons die gekenmerkt wordt door een sterke verlichting van tekenen en symptomen zoals pijn in rust, pijn bij beweging, ochtendstijfheid en zwelling van de gewrichten en een verbetering van de functie.

De werkzame stof wordt op gereguleerde wijze afgegeven door Diclofenac Sandoz Retard. Dat verlengt het effect van de tabletten. Natriumdiclofenac tabletten met verlengde afgifte zijn bijzonder geschikt voor patiënten bij wie een dagdosis van 100 mg vereist is. Die patiënten moeten Diclofenac Sandoz Retard maar eenmaal per dag innemen, wat de behandeling vereenvoudigt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Uit de renale eliminatie van diclofenac en zijn gehydroxyleerde metabolieten kan worden afgeleid dat verhoudingsgewijs dezelfde hoeveelheid diclofenac wordt afgegeven en geresorbeerd bij gebruik van natriumdiclofenac tabletten met verlengde afgifte als bij gebruik van maagsapresistente tabletten. Waarschijnlijk door een snelheidsafhankelijk eerstepassage-effect is de systemische beschikbaarheid van diclofenac bij toediening van diclofenac tabletten met verlengde afgifte ongeveer 82% van die van een equivalente dosis toegediend als maagsapresistente tabletten.

Door de tragere afgifte van de werkzame stof zijn de piekplasmaconcentraties lager dan bij gebruik van de conventionele galenische vormen. De gemiddelde piekplasmaconcentraties van respectievelijk 0,5 microgram/ml (1,6 micromol/l) worden gemiddeld 4 uur na ingestie van één tablet met verlengde afgifte van 100 mg natriumdiclofenac bereikt.
Anderzijds wordt 24 uur na ingestie van tabletten met verlengde afgifte van 100 mg natriumdiclofenac nog een concentratie van 13 nanogram/ml (40 nanomol/l) gemeten.

De passage van de maagsapresistente tablet door de maag verloopt trager bij ingestie met of na een maaltijd dan bij inname voor een maaltijd. De hoeveelheid diclofenac die wordt geabsorbeerd, blijft dezelfde. Daarom worden natriumdiclofenac maagsapresistente tabletten bij voorkeur ingenomen voor de maaltijden.

Dat in tegenstelling tot natriumdiclofenac tabletten met verlengde afgifte, die niet snel hoeven te werken. Een natriumdiclofenac tablet met verlengde afgifte bevat een hogere dosis diclofenac. Om het risico op gastro-intestinale bijwerkingen tot een minimum te verlagen, moet men natriumdiclofenac tabletten met verlengde afgifte bij voorkeur innemen tijdens de maaltijd.
Voedsel heeft geen klinisch relevante invloed op de absorptie en de systemische beschikbaarheid van natriumdiclofenac tabletten met verlengde afgifte.

Aangezien ongeveer de helft van de werkzame stof gemetaboliseerd wordt tijdens zijn eerste passage door de lever (‘eerstepassage-effect’), is de biologische beschikbaarheid na orale ingestie ongeveer 50% van die na parenterale toediening van een gelijke dosis.

Het farmacokinetische gedrag verandert niet na herhaalde toediening. Er treedt geen accumulatie op op voorwaarde dat de aanbevolen toedieningsintervallen worden gerespecteerd.

De dalconcentraties zijn ongeveer 22 ng/ml (70 nmol/l) tijdens behandeling met een 100 mg natriumdiclofenac tablet met verlengde afgifte eenmaal per dag.

Distributie
Diclofenac bindt zich voor 99,7% aan serumproteïnen, vooral aan albumine (99,4%).
Het berekende ogenschijnlijke distributievolume is 0,12-0,17 l/kg.

Diclofenac gaat in de synoviale vloeistof, waar maximumconcentraties worden gemeten 2-4 uur nadat de piekplasmaconcentraties werden bereikt. De ogenschijnlijke halfwaardetijd van de eliminatie uit de synoviale vloeistof is 3-6 uur. Twee uur na het bereiken van de piekplasmaconcentratie zijn de

concentraties van de werkzame stof al hoger in de synoviale vloeistof dan in het plasma en ze blijven hoger gedurende tot 12 uur.

Diclofenac en zijn metabolieten gaan door de placenta en er werden sporen van diclofenac gevonden in de melk van vrouwen die borstvoeding gaven (100 ng/ml). De geschatte hoeveelheid die door een zuigeling die borstvoeding krijgt, wordt opgenomen is equivalent aan een dosis van 0,03 mg/kg/dag.

Biotransformatie
De biotransformatie van diclofenac vindt gedeeltelijk plaats door glucuronidering van de intacte molecule, maar vooral door enkelvoudige en multipele hydroxylering en methoxylering met vorming van verschillende fenolmetabolieten (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy, 5'-hydroxy, 4',5'-dihydroxy-, 3'-hydroxy-4'-methoxydiclofenac). De meeste worden omgezet tot glucuroniden. Twee van die fenolmetabolieten zijn biologisch actief, maar minder dan diclofenac.

Eliminatie
De totale systemische klaring van diclofenac in het plasma is 263 ± 56 ml/min (gemiddelde waarde ± SD). De terminale halfwaardetijd in plasma is 1-2 uur.
Vier metabolieten waaronder de twee actieve, hebben ook een korte plasmahalfwaardetijd van 1-3 uur. Eén metaboliet, 3'-hydroxy-4'-methoxydiclofenac heeft een veel langere plasmahalfwaardetijd. Maar die metaboliet is vrijwel inactief.

Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van metabolieten die bij een van die processen worden gevormd; minder dan 1% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden. De rest van de dosis wordt als metabolieten geëlimineerd via de gal in de feces.

Lineariteit/non-lineariteit
De hoeveelheid die wordt geabsorbeerd, is lineair gerelateerd aan de grootte van de dosis.

Speciale populaties
Er werden geen relevante leeftijdsafhankelijke verschillen in de absorptie, het metabolisme of de excretie van de werkzame stof waargenomen.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie zal geen accumulatie van onveranderde werkzame stof optreden te oordelen naar de resultaten van de kinetiek van één enkele dosis bij gebruik van het normale toedieningsschema. Bij een creatinineklaring lager dan 10 ml/min zijn de theoretische plasmaconcentraties van hydroxymetabolieten in evenwichtstoestand ongeveer 4-maal hoger dan bij normale mensen, maar de metabolieten worden uiteindelijk via de gal geklaard.

Bij patiënten met een chronische hepatitis of niet-gedecompenseerde cirrose zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac dezelfde als bij patiënten zonder leverziekte.

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 toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, mutageniciteit en carcinogeniciteit met diclofenac.

In onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit werden de volgende resultaten gevonden:
- toediening van NSAID's (waaronder diclofenac) remde de ovulatie bij konijnen en de implantatie en placentatie bij ratten en leidde tot een voortijdig sluiten van de ductus arteriosus bij drachtige ratten. Diclofenac in doseringen die toxisch waren voor de moederdieren, ging gepaard met

dystocie, een langere dracht, een geringere foetale overleving en intra-uteriene groeiachterstand bij ratten.
- diclofenac had geen invloed op de vruchtbaarheid van de moederdieren bij ratten, vertoonde geen tekenen van teratogeen potentieel in standaardstudies van de embryofoetale ontwikkeling bij muizen, ratten of konijnen en had geen invloed op de prenatale, de perinatale en de postnatale ontwikkeling van de jongen met uitzondering van foetale effecten met doseringen die toxisch waren voor de moederdieren.

De effecten van diclofenac op reproductieparameters en de worp en op constrictie van de ductus arteriosus *in utero* zijn farmacologische gevolgen van die klasse van prostaglandinesyntheseremmers (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E 551)
Cetylalcohol
Magnesiumstearaat (E 470b)
Povidon K30 (E 1201)
Sucrose
Hypromellose (E 464)
Rood ijzeroxide (E 172)
Polysorbaat 80 (E 433)
Talk (E 553B)
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten met verlengde afgifte zijn verpakt in PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking en zitten in een doos.

Verpakkingsgrootten:
10, 20, 21, 30, 50, 60, 100, 100 x 1, 300 en 500 tabletten met verlengde afgifte.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

Diclofenac Sandoz Retard 100 mg: BE208896

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2000
Datum van laatste verlenging: 9 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2025

Goedkeuringsdatum FAGG: 11/2025