

## SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET GENEESMIDDEL

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voltaren® retard 100 mg – filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat: Diclofenac-natrium 100 mg

Andere bestanddelen met bekende werking: ca. 119 mg sacharose per filmomhulde tablet en minder dan 1 mmol natrium per filmomhulde tablet.

Volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Roze, ronde, biconvexe tabletten met afgeronde randen, met de opdruk 'CGC' aan de ene kant en 'CG' aan de andere kant

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van de volgende pijnlijke aandoeningen:

- Pijnlijke aandoeningen bij inflammatoire en degeneratieve reumatische ziekten zoals chronische polyartritis, spondylitis ankylopoetica, artrose, spondylarthrose en spondylartritis;
- Spondylogene pijnsyndromen;
- Extra-articulaire reuma;
- Pijnlijke, posttraumatische en postoperatieve ontstekings- en zwellingstoestanden;
- Pijnlijke, inflammatoire aandoeningen in de gynaecologie (bijv. als adjuvans bij adnexitis) of in de keel-, neus- en oorheelkunde (bijv. als adjuvans bij faryngotonsillitis, otitis)
- primaire dysmenorroe

Koorts alleen is geen indicatie.

Afhankelijk van de indicatie en de daaruit voortvloeiende gebruiksduur zijn Voltaren retard filmomhulde tabletten geschikt voor gebruik bij langdurige pijn- en ontstekingsaandoeningen.

Vanwege de vertraagde afgifte van de werkzame stof uit Voltaren retard filmomhulde tabletten is dit preparaat niet geschikt voor de start van de behandeling van aandoeningen waarbij een snelle werking vereist is.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door de laagste effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is voor symptoomcontrole toe te passen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik).

De dosering moet individueel worden aangepast aan het ziektebeeld. De dagelijkse dosis wordt over het algemeen verdeeld over twee afzonderlijke doses.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Ongekauwd innemen met voldoende vloeistof, bij voorkeur tijdens de maaltijden. De filmomhulde tabletten mogen niet worden gedeeld of gekauwd.

Volwassenen en adolescenten vanaf 14 jaar:

De aanbevolen startdosis is 100-150 mg per dag. Deze wordt bereikt in de vorm van 1 filmomhulde tablet Voltaren retard, en indien nodig verhoogd door extra gebruik van filmomhulde tabletten of zetabletten van 50 mg. Als de symptomen 's nachts of 's ochtends bijzonder hevig zijn, moeten Voltaren retard filmomhulde tabletten 's avonds worden ingenomen.

In lichtere gevallen of voor langdurige behandeling is over het algemeen 1 filmomhulde tablet Voltaren retard 100 mg per dag voldoende, of zijn Voltaren 50 mg filmomhulde tabletten beschikbaar.

Andere indicaties (bijv. pijnlijke postoperatieve ontstekings- en zwellingstoestanden):

De aanbevolen startdosis is 100-150 mg per dag. In lichtere gevallen en bij adolescenten ouder dan 14 jaar is over het algemeen 50 - 100 mg per dag voldoende.

Voor deze patiënten zijn Voltaren filmomhulde tabletten met een lagere dosering (50 mg) beschikbaar.

Dysmenorroe:

Bij primaire dysmenorroe moet de dosis individueel worden aangepast en bedraagt tussen 50 en 150 mg per dag. Aanvankelijk wordt 50 tot 100 mg per dag aanbevolen. Begin de behandeling bij het optreden van de eerste symptomen en zet deze voort afhankelijk van de symptomatologie gedurende enkele dagen.

Oudere personen (vanaf 65 jaar):

Bij oudere personen is voorzichtigheid geboden vanwege algemene medische overwegingen: Met name wordt aanbevolen bij verzwakte oudere en ondergewichtige patiënten de laagste effectieve dosis te gebruiken (zie rubriek 4.4).

Voor de lage dosering bij volwassenen is Voltaren in andere toedieningsvormen beschikbaar.

Kinderen en adolescenten onder de 14 jaar:

Voltaren retard 100 mg-filmtabletten zijn niet geschikt voor kinderen en adolescenten onder de 14 jaar.

Leverfunctiestoornissen

Voltaren is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3. Contra-indicaties). Aangezien er geen specifieke studies zijn uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, kunnen er geen aanbevelingen worden gedaan voor een

specifieke dosisaanpassing. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Voltaren bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

#### Nierfunctiestoornissen

Voltaren is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3. Contra-indicaties). Aangezien er geen specifieke studies zijn uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie, kunnen er geen aanbevelingen worden gedaan voor een specifieke dosisaanpassing. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Voltaren bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4.).

#### 4.3. Contra-indicaties

Voltaren retard filmtabletten mogen niet worden gebruikt bij:

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten bij wie acetylsalicylzuur, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of andere geneesmiddelen met prostaglandinesynthaseremmende werking astma, angio-oedeem, huidreacties of rhinitis kunnen veroorzaken, dus door NSAID's geïnduceerde kruisreacties
- Hematologische aandoeningen (bijv. bloedbeeldafwijkingen, porfyrie, hemorragische diathese)
- Bekende hartinsufficiëntie (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arteriële
- Vaatziekte en/of cerebrovasculaire aandoening
- Actieve peptische ulcera of bloedingen
- Terugkerende peptische ulcera of bloedingen (twee of meer episodes van bewezen ulceratie of bloeding in de anamnese)
- Gastro-intestinale bloeding of perforatie in de anamnese, veroorzaakt door eerdere therapie met NSAID's
- Cerebrovasculaire bloeding
- Acute ernstige bloedingen
- Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)
- Ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)
- een zwangerschap in het laatste trimester en tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Kinderen en adolescenten tot de leeftijd van 14 jaar, omdat de aanbevolen dosering op basis van lichaamsgewicht voor deze patiëntengroep niet mogelijk is met de 100 mg retard filmomhulde tabletten.

#### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Het optreden van ongewenste effecten kan worden geminimaliseerd door de laagste effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke periode te gebruiken die nodig is om klachtenvrij te worden (zie rubriek 4.2 of de bijsluiter en cardiovasculaire effecten hieronder).

Gelijktijdig gebruik van diclofenac met systemische NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, moet worden vermeden vanwege het ontbreken van bewijs voor een synergistisch voordeel en de mogelijkheid van additieve bijwerkingen.

Oudere patiënten:

Bij oudere patiënten (vanaf 65 jaar), vooral als ze kwetsbaar zijn of een laag lichaamsgewicht hebben, komen ongewenste effecten vaker voor bij NSAID-therapie, met name gastro-intestinale bloedingen en perforaties, ook met fatale afloop (zie rubriek 4.2).

#### Waarschuwingen

In verband met het gebruik van diclofenac is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, waaronder exfoliatieve dermatitis, het Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom) en gegeneraliseerd bulleus vast geneesmiddelexantheem (zie rubriek 4.8). Het hoogste risico voor dergelijke reacties lijkt aan het begin van de therapie te bestaan, aangezien deze reacties in de meeste gevallen in de eerste behandelingsmaand optraden.

Voltaren retard filmomhulde tabletten moeten worden stopgezet wanneer de eerste tekenen van huiduitslag, slijmvlieslaesies of andere tekenen van overgevoeligheidsreacties optreden. Zoals met andere NSAID's kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties optreden, inclusief

anafylactische/anafylactoïde reacties, zonder dat de patiënten eerder met diclofenac waren behandeld. Overgevoeligheidsreacties kunnen ook voortschrijden naar het Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die tot een hartaanval kan leiden. De symptomen van dergelijke reacties bij het presenteren van de patiënt kunnen onder andere pijn op de borst zijn, die in verband staat met een allergische reactie op diclofenac.

Zoals ook andere NSAID's kunnen Voltaren retard filmomhulde tabletten door hun farmacodynamisch profiel de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

#### Voorzorgsmaatregelen

Bij oudere patiënten is voorzichtigheid geboden vanwege algemene medische overwegingen. In het bijzonder wordt aanbevolen om bij verzwakte oudere en ondergewichtige patiënten de laagste effectieve dosering te gebruiken.

#### Bestaand astma:

Bij patiënten die lijden aan astma, hooikoorts, zwellingen van het neusslijmvlies (zogenaamde neuspoliepen), chronische, de luchtwegen vernauwende (obstructieve) luchtwegaandoeningen of chronische luchtweginfecties (vooral in combinatie met hooikoortsachtige symptomen), zijn reacties op NSAID's, zoals verergerd astma (zogenaamde analgetica-intolerantie/analgetica-astma), angio-oedeem of netelroos (Urticaria) vaker dan bij andere patiënten. Daarom is bij dergelijke patiënten bijzondere voorzichtigheid geboden (noodvoorbereiding). Hetzelfde geldt voor patiënten die overgevoelig (allergisch) reageren op andere stoffen, bijvoorbeeld met huidreacties, jeuk of netelroos.

#### Gastro-intestinale effecten:

Zoals bij alle NSAID's is bij het voorschrijven van diclofenac aan patiënten met symptomen die op gastro-intestinale stoornissen wijzen of met een voorgeschiedenis van maag- of darmzweren, bloeding of perforatie, bijzondere voorzichtigheid en speciale monitoring vereist (zie rubriek 4.3).

Gastro-intestinale bloedingen, ulcera of perforaties, ook met dodelijke afloop, zijn gemeld bij alle NSAID's, inclusief diclofenac. Ze traden op met of zonder voorafgaande waarschuwingssymptomen of ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen in de voorgeschiedenis, op elk moment van de therapie.

NSAID's, inclusief diclofenac, kunnen geassocieerd zijn met een verhoogd risico op een anastomoselek van het gastro-intestinale kanaal. Bij gebruik van diclofenac na een chirurgische ingreep in het gastro-intestinale kanaal wordt nauwgezette medische monitoring en bijzondere voorzichtigheid aanbevolen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij toenemende NSAID-dosis, bij patiënten met ulcera in de voorgeschiedenis, vooral met complicaties zoals bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij oudere patiënten. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen en voortzetten met de laagst beschikbare dosis. Oudere patiënten vertonen een grotere frequentie van bijwerkingen bij NSAID's, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforatie, die fataal kunnen zijn.

Voor deze patiënten, evenals voor patiënten die een begeleidende therapie met lage dosis acetylsalicylzuur (ASA) of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen, nodig hebben (zie rubriek 4.5), moet een combinatietherapie met beschermende geneesmiddelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) worden overwogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale klachten, vooral oudere patiënten, moeten alle ongebruikelijke abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloedingen) aan hun arts melden. Voorzichtigheid wordt ook aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen ontvangen die het risico op een gastro-intestinale ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals systemische corticosteroïden, anticoagulantia (zoals warfarine), plaatjesaggregatieremmers of selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5).

Als bij patiënten die met diclofenac worden behandeld een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

NSAID's moeten bij patiënten met een gastro-intestinale aandoening in de voorgeschiedenis (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) alleen met voorzichtigheid worden gebruikt, omdat hun toestand kan verslechteren (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Een passende monitoring en advies van patiënten met hypertensie en/of lichte tot matige gedecompenseerde hartinsufficiëntie in de voorgeschiedenis zijn vereist, omdat vochtretentie en oedeem in verband met NSAID-therapie zijn gemeld.

Klinische studies en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld hartinfarct of beroerte) dat geassocieerd is met het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Patiënten met significante risicofactoren (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) voor cardiovasculaire gebeurtenissen moeten alleen na zorgvuldige overweging met diclofenac worden behandeld. Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosis en de duur van het gebruik, moet de laagst effectieve dagelijkse dosis voor de kortst mogelijke periode worden toegepast. Er moet regelmatig worden gecontroleerd of de patiënt nog behoefte heeft aan symptoomverlichting en hoe hij op de therapie reageert.

Dit geldt vooral als de behandeling langer dan 4 weken duurt. De patiënten moeten alert zijn op tekenen en symptomen van arteriële trombotische gebeurtenissen (bijv. pijn op de borst, kortademigheid, zwakte, onduidelijke spraak), die zonder waarschuwing kunnen optreden. De patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk een arts te raadplegen als een dergelijk geval zich voordoet.

#### Hepatische effecten:

Patiënten met leverfunctiestoornissen vereisen zorgvuldige medische monitoring, omdat hun toestand kan verslechteren.

Zoals bij andere NSAID's, inclusief diclofenac, kunnen de waarden van een of meer leverenzymen stijgen. Als voorzorgsmaatregel is daarom bij langdurige behandeling met Voltaren retard filmomhulde tabletten een regelmatige bepaling van de leverfunctie aangewezen. Voltaren retard filmomhulde tabletten moeten worden stopgezet als een verslechtering van de leverfunctie aanhoudt of verergert, als klinische tekenen van een leverziekte worden vastgesteld of als andere verschijningsvormen optreden (bijv. eosinofilie, huiduitslag). Hepatitis kan zonder voorafgaande symptomen optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Voltaren retard filmomhulde tabletten bij patiënten met een hepatische porfyrie, omdat een aanval kan worden uitgelokt.

#### Renale effecten:

Bij het gebruik van NSAID's, inclusief diclofenac, is er melding gemaakt van vochtretentie en oedeem. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden voor de volgende patiënten:

Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, patiënten met een voorgeschiedenis van hoge bloeddruk, oudere patiënten, patiënten die een gelijktijdige behandeling met diuretica of geneesmiddelen ontvangen die de nierfunctie significant beïnvloeden, patiënten met een aanzienlijke vermindering van het extracellulaire volume door verschillende oorzaken, bijvoorbeeld voor of na een grote operatie (zie rubriek 4.3).

Als voorzorgsmaatregel is daarom in deze gevallen een bepaling van de nierfunctie aangewezen. Een onderbreking van de therapie leidt normaal gesproken tot herstel van de toestand van voor de behandeling.

#### Hematologische effecten:

In het geval van langdurig gebruik wordt, zoals bij alle NSAID's, een controle van het bloedbeeld aanbevolen.

Zoals met andere NSAID's kan bij behandeling met Voltaren retard filmomhulde tabletten een tijdelijke remming van de plaatjesaggregatie optreden. Patiënten met een stoornis in de hemostase moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

#### Huidreacties:

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en gegeneraliseerd bulleus vast geneesmiddelexantheem, zijn in zeer zeldzame gevallen gemeld in verband met het gebruik van diclofenac (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het hoogste risico op deze reacties al vroeg in de loop van de therapie te hebben, waarbij het begin van de reactie in de meeste gevallen binnen de eerste maand van de behandeling optreedt. Voltaren moet worden stopgezet bij het eerste optreden van huiduitslag, slijmvlieslaesies of andere tekenen van overgevoeligheid.

Zoals met andere NSAID's kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties optreden, inclusief anafylactische/anafylactoïde reacties, zonder dat de patiënten eerder met diclofenac zijn behandeld.

#### Algemene aanwijzingen

Vanwege zijn farmacodynamische eigenschappen kan diclofenac - net als andere NSAID's - de symptomen van een infectie (bijv. koorts, pijn) maskeren. De patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij bij aanhoudende of verergerende pijn of andere tekenen van ontsteking, zoals een verslechtering van het algemene welzijn en het optreden van koorts tijdens de therapie, onmiddellijk medisch advies moeten inwinnen.

#### Analgetica-geïnduceerde hoofdpijn

Bij langdurig, hooggedoseerd, niet volgens voorschrift gebruik van pijnstillers kunnen hoofdpijn optreden, die niet met verhoogde doses van het geneesmiddel mogen worden behandeld. De patiënten moeten indien nodig dienovereenkomstig worden geïnformeerd.

#### Nierschade

Het gewoonlijk innemen van pijnstillers kan leiden tot blijvende nierschade met het risico op nierfalen. De patiënten moeten indien nodig dienovereenkomstig worden geïnformeerd.

#### Sacharose-intolerantie:

Voltaren retard filmomhulde tabletten bevatten sacharose. Patiënten met de zeldzame erfelijke fructose-/galactose-intolerantie, een glucose-galactose malabsorptie of een sucrose-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, d.w.z. het is vrijwel 'natriumvrij'.

#### 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties zijn gemeld (inclusief die welke zijn beschreven met Voltaren retard filmomhulde tabletten en/of andere toedieningsvormen van Voltaren):

##### Sterke CYP2C9-remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac gelijktijdig met sterke CYP2C9-remmers (zoals sulfinpyrazon en voriconazol) wordt voorgeschreven; dit kan leiden tot een significante verhoging van de piekplasmaspiegels en de blootstelling aan diclofenac door remming van de metabolisme van diclofenac.

##### CYP2C9-inductoren

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige voorschrijving van diclofenac met CYP2C9-inductoren (bijv. rifampicine). Dit kan leiden tot een significante afname van de plasmaconcentratie en blootstelling aan diclofenac.

##### Lithium/Digoxine/Fenytoïne

Bij gelijktijdig gebruik kan diclofenac de plasmaspiegel van lithium, digoxine of fenytoïne verhogen. Controle van de serumspiegels wordt daarom aanbevolen.

##### Diuretica/Antihypertensiva

Net als andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) kan diclofenac bij gelijktijdig gebruik van diuretica of antihypertensiva (bijv. bètablokkers, ACE-remmers) het antihypertensieve effect verminderen. Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegepast en moeten patiënten, vooral oudere patiënten, hun bloeddruk regelmatig laten controleren. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden en de nierfunctie moet na het starten van een begeleidende therapie en daarna regelmatig worden gecontroleerd, vooral bij diuretica en ACE-remmers vanwege het verhoogde risico op nefrotoxiciteit.

Geneesmiddelen die bekend staan om hyperkaliëmie te veroorzaken

Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica, ciclosporine, tacrolimus of trimethoprim kan gepaard gaan met verhoogde serumkaliumspiegels; deze waarden moeten daarom vaak worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Andere NSAID's en corticosteroiden

Gelijktijdige toediening van diclofenac met corticosteroiden of andere NSAID's verhoogt het risico op bijwerkingen in het maag-darmkanaal (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige medicatie met acetylsalicylzuur leidt tot een verlaging van de diclofenacconcentratie in het serum.

Methotrexaat

Diclofenac kan de tubulaire renale klaring van methotrexaat remmen, wat leidt tot een verhoging van de methotrexaatspiegels. Voorzichtigheid is geboden wanneer NSAID's, inclusief diclofenac, minder dan 24 uur voor of na toediening van methotrexaat worden gebruikt, omdat de concentratie van methotrexaat in het bloed kan stijgen en daarmee zijn toxische werking kan toenemen.

Ciclosporine en tacrolimus

De werking van NSAID's op de renale prostaglandinen kan de nefrotoxiciteit van ciclosporine en tacrolimus verhogen. Daarom moeten NSAID's bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine of tacrolimus in lagere doses worden toegediend.

Chinolon-antibiotica

Er zijn sporadisch meldingen geweest van krampen die mogelijk te wijten zijn aan het gelijktijdig gebruik van chinolonen en NSAID's.

Colestipol en cholestyramine

Deze stoffen kunnen een vertraagde of verminderde absorptie van diclofenac veroorzaken. Daarom wordt aanbevolen diclofenac minstens 1 uur voor of 4 tot 6 uur na inname van colestipol/cholestyramine in te nemen.

Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers

Vorzichtigheid is geboden, omdat gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Hoewel klinische onderzoeken niet lijken aan te geven dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er meldingen van een verhoogd risico op bloedingen bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Daarom wordt nauwlettende monitoring van deze patiënten aanbevolen (controle van de stollingsstatus).

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Gelijktijdige inname van systemische NSAID's, inclusief diclofenac, samen met SSRI's kan het risico op gastro-intestinale bloedingen verhogen (zie rubriek 4.4).

#### Antidiabetica

Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac gelijktijdig met orale antidiabetica kan worden toegediend zonder hun klinische werking te beïnvloeden. Er zijn echter sporadisch meldingen geweest van hypo- en hyperglykemische reacties na toediening van diclofenac, die een aanpassing van de antidiabetica-dosering noodzakelijk maakten. Daarom wordt bij gelijktijdige therapie controle van de bloedsuikerwaarden aanbevolen.

Er zijn ook sporadisch meldingen geweest van metabole acidose wanneer diclofenac samen met metformine werd toegediend, vooral bij patiënten met een bestaande nierfunctiestoornis.

#### Probenecide/sulfinpyrazon

Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van diclofenac vertragen.

### 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Zwangerschap

De remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryo-foetale ontwikkeling negatief beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op miskramen, evenals hartafwijkingen en gastroschisis na het gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op een cardiovasculaire misvorming steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de therapie.

Bij dieren is aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot verhoogd pre- en post-implantatieverlies en tot embryo-foetale sterfte. Verder zijn verhoogde incidenties van verschillende misvormingen, inclusief cardiovasculaire misvormingen, gemeld bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer kregen (zie ook rubriek 5.3).

Vanaf de 20e zwangerschapsweek kan het gebruik van diclofenac oligohydramnion veroorzaken, wat wordt veroorzaakt door een foetale nierfunctiestoornis. Dit kan kort na het begin van de behandeling optreden en is meestal omkeerbaar na het stoppen van de behandeling. Bovendien zijn er meldingen geweest van een vernauwing van de ductus arteriosus tijdens de behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na het stoppen van de behandeling. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap wordt diclofenac alleen gegeven als dit absoluut noodzakelijk is. Als diclofenac wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden of als het wordt gebruikt tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Na een meerdaagse blootstelling aan diclofenac moet vanaf de 20e zwangerschapsweek prenatale monitoring op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus worden overwogen. Diclofenac moet worden gestopt als oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers:

- de foetus aan de volgende risico's blootstellen:  
cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);  
nierfunctiestoornis (zie hierboven);
- de moeder en het kind, aan het einde van de zwangerschap, aan de volgende risico's blootstellen:  
mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een trombocytenuitremmend effect, dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;  
remming van uteruscontracties, met als gevolg een vertraagde of verlengde bevalling.

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

#### Borstvoeding

Zoals andere NSAID's komt diclofenac in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Om ongewenste effecten op de zuigeling uit te sluiten, mag diclofenac tijdens de borstvoeding niet worden gebruikt.

#### Vruchtbaarheid

##### Vrouwelijke vruchtbaarheid:

Zoals andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac de vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloeden en wordt daarom niet aanbevolen voor vrouwen die een zwangerschap plannen. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of een onderzoek naar mogelijke onvruchtbaarheid ondergaan, moet het stoppen met Voltaren retard filmomhulde tabletten worden overwogen.

##### Mannelijke vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens bij mensen over de invloed van Voltaren op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### 4.7. Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten met bijwerkingen zoals visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, slaperigheid of andere centrale zenuwstelselstoornissen onder Voltaren retard filmomhulde tabletten mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### 4.8. Bijwerkingen

De meest waargenomen bijwerkingen betreffen het maag-darmkanaal. Peptische ulcera, perforaties, of gastro-intestinale bloedingen – soms ook dodelijk, vooral bij oudere personen – komen voor. Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zijn beschreven na het gebruik van NSAID's. (zie ook rubriek 4.4). Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Oedeem, hoge bloeddruk en hartfalen zijn gemeld in verband met NSAID-behandeling.

Klinische studies en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op

arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld hartinfarct of beroerte) dat geassocieerd is met het gebruik van

Diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.3 en 4.4 Contra-indicaties en Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik).

De bijwerkingen uit klinische studies en uit spontane meldingen of literatuurverslagen zijn hieronder vermeld volgens MedDRA-systeemorganklassen en gerangschikt naar frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in afnemende ernst, de meest voorkomende eerst, waarbij de volgende frequentie-indelingen worden gehanteerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (frequentie op basis van de beschikbare gegevens niet in te schatten)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen in afnemende ernst aangegeven. Voor ongewenste bijwerkingen in de post-marketingfase kan de frequentie niet worden ingeschat. Daarom is deze als niet bekend gecategoriseerd.

De volgende bijwerkingen omvatten bijwerkingen die zijn gemeld bij Voltaren retard filmomhulde tabletten en/of andere toedieningsvormen van Diclofenac bij kortdurend of langdurig gebruik:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden: Stoornissen in de bloedvorming (hemolytische en/of aplastische anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose).

Eerste tekenen kunnen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige wonden in de mond, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neusbloedingen en huidbloedingen. Bij langdurige therapie moet daarom het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.

Immuunsysteemaandoeningen:

Vaak:	Overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag en jeuk
Soms:	Urticaria
Zeer zelden:	Ernstige algemene overgevoeligheidsreacties. Deze kunnen zich uiten als: Angio-oedeem (incl. gezwollen gezicht), zwelling van de tong, inwendige zwelling van het strottenhoofd met vernauwing van de luchtwegen, ademnood, hartkloppingen, bloeddrukval tot een levensbedreigende shock

Psychiatrische aandoeningen

Zeer zelden: desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, angstgevoelens, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische stoornissen

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak:	Hoofdpijn, prikkelbaarheid, vermoeidheid, duizeligheid, draaierigheid, opwinding
Zelden:	Rusteloosheid, slaperigheid

Zeer zelden:	Gevoelsstoornissen, paresthesie, geheugenstoornissen, krampen, tremor, smaakstoornissen, cerebrovasculaire voorvallen. Symptomen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, Braken, koorts en bewustzijnsveranderingen. Patiënten met Auto-immuunziekten (systemische lupus erythematodes, gemengde bindweefselziekten) lijken vatbaar te zijn.
--------------	--

Oogaandoeningen:

Soms: Visusstoornissen (wazig of dubbelzien)

Aandoeningen van het oor en labyrint:

Vaak: Duizeligheid

Zelden: Tijdelijke gehoorstoornissen, tinnitus

Hartaandoeningen:

Soms: Myocardinfarct, hartfalen, palpitaties, borstpijn, oedeem, Kounis-syndroom

Vaataandoeningen:

Zeer zelden: Hypertensie, vasculitis

Aandoeningen van de luchtwegen, de borstkas en het mediastinum:

Zelden: Astma (inclusief dyspneu)

Zeer zelden: Pneumonitis

Aandoeningen van het maagdarmkanaal:

Zeer vaak:	Misselijkheid, braken, diarree, geringe bloedverliezen
Vaak:	Dyspepsie, buikpijn, buikkrampen, winderigheid, gebrek aan eetlust
Zelden:	Gastritis, gastro-intestinale bloeding, haematemesis, melaena, bloederige diarree, gastro-intestinale ulcera (mogelijk met bloeding en perforatie)
Zeer zelden:	Pancreatitis, colitis (inclusief bloederige dikke darmontstekingen en verergering van ulceratieve colitis of de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis, glossitis, laesies van de slokdarm, diafragma-achtige intestinale stricturen (bij orale DF)
Niet bekend	Ischemische colitis

Lever- en galaandoeningen:

Vaak:	Leverfunctiestoornissen (verhoging van de serumtransaminasen)
Soms:	Hepatitis, geelzucht, leverschade van verschillende ernst
Zeer zelden:	Fulminante hepatitis (ook zonder prodromale symptomen), hepatische necrose, leverfalen

Aandoeningen van de huid en het onderhuidse weefsel:

Vaak: Huiduitslag

Zelden: Urticaria

Zeer zelden: Bulleuze dermatitis, eczeem, erythemen, ernstige vormen van huidreacties (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, Lyell-Syndroom, exfoliatieve dermatitis), alopecia, fotosensibilisatie, (allergische) purpura, pruritus

Niet bekend: Vaste geneesmiddelexantheem, gegeneraliseerd bulleus vast geneesmiddelexantheem Aandoeningen van de nieren en urinewegen:

Af en toe:	Vorming van oedeem (vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie)
Zeer zelden:	Acute nierinsufficiëntie, hematurie, proteïnurie, tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, papilnecrose

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Zeer zelden: is in temporeel verband met de systemische toepassing van NSAID's een verslechtering van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) beschreven. Dit kan mogelijk verband houden met het werkingsmechanisme van de NSAID's.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden: Oedeem

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een meta-analyse en farmaco-epidemiologische gegevens wijzen op een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (zoals bijv. myocardinfarct) in verband met het gebruik van diclofenac, vooral bij hoge dosering (150 mg/dag) en tijdens langdurig gebruik (zie rubriek 4.4.).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het melden van vermoedelijke bijwerkingen na de goedkeuring is van groot belang. Het maakt een continue monitoring van de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel mogelijk. Gezondheidswerkers worden verzocht om elke vermoedelijke bijwerking via het nationale meldsysteem te melden:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Traisengasse 5

1200 WENEN

OOSTENRIJK

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9. Overdosering

Symptomen:

Een typisch klinisch beeld van een overdosering van diclofenac is niet bekend. Een overdosering kan leiden tot symptomen zoals braken, gastro-intestinale bloeding, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In geval van ernstige vergiftiging zijn ook acute nierinsufficiëntie en leverschade, evenals hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose mogelijk.

Behandeling:

De behandeling van acute vergiftigingen met NSAID's, inclusief diclofenac, is in wezen ondersteunend en symptomatisch. Een specifiek antidotum bestaat niet. Ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling moeten worden ingezet bij complicaties zoals hypotensie, nierfalen, convulsies, gastro-intestinale klachten en ademhalingsdepressie.

Specifieke maatregelen zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie zijn vanwege de hoge eiwitbinding en de uitgebreide metabolisme van NSAID's, inclusief diclofenac, hoogstwaarschijnlijk niet effectief bij de eliminatie van NSAID's. Het toedienen van actieve kool kan worden overwogen na inname van een potentieel toxische overdosis, evenals maagdecontaminatie (bijv. opwekken van braken, maagspoeling) na een potentieel levensbedreigende overdosis.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Niet-steroïde anti-inflammatoire en antirheumatica, azijnzuurderivaten en verwante stoffen; ATC-code: M01AB05

Diclofenac is een niet-steroïde werkzame stof met antirheumatische, anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische eigenschappen, voornamelijk door remming van de prostaglandinesynthese. In hoge doses (200 mg) wordt tijdelijk de experimenteel geïnduceerde trombocytenuitstrooming geremd.

### 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

#### Resorptie

Op basis van de hoeveelheid onveranderd diclofenac en zijn gehydroxyleerde metabolieten in de urine, wordt uit Voltaren retard filmomhulde tabletten dezelfde hoeveelheid diclofenac vrijgegeven en geabsorbeerd als uit maagzuurresistente tabletten van Voltaren. De systemische beschikbaarheid van diclofenac uit Voltaren retard filmomhulde tabletten bedraagt echter gemiddeld ongeveer 82% van die bereikt met dezelfde dosis Voltaren in de vorm van maagzuurresistente tabletten (mogelijk vanwege de vrijgave-snelheid afhankelijke metabolisme tijdens de eerste leverpassage). Vanwege de langzamere vrijgave van de werkzame stof uit Voltaren retard filmomhulde tabletten worden lagere plasmamaximumconcentraties bereikt dan na toediening van maagzuurresistente tabletten.

Gemiddelde plasmamaximumconcentraties van 0,5 µg/ml (1,6 µmol/l) worden gemiddeld vier uur na toediening van een filmomhulde tablet met gemodificeerde werkzame stofvrijgave van 100 mg bereikt. Inname met een maaltijd heeft geen noemenswaardige invloed op de resorptie en systemische beschikbaarheid van Voltaren retard filmomhulde tabletten.

Aan de andere kant worden 24 uur na inname van Voltaren retard 100 mg-filmomhulde tabletten gemiddelde plasmaconcentraties van 13 ng/ml (40 nmol/l) gemeten. Er bestaat een lineaire relatie tussen de geabsorbeerde en de toegediende hoeveelheid.

De werkzame stof wordt tijdens de eerste leverpassage (= "first-pass-effect") ongeveer voor de helft gemetaboliseerd, wat resulteert in een verschillende beschikbaarheid bij orale en rectale toediening in vergelijking met parenterale toediening. Bij herhaalde toediening verandert de kinetiek niet. Bij naleving van de aanbevolen doseringsintervallen treedt er geen cumulatie op.

#### Verdeling

Eiwitbinding: 99,7%, voornamelijk aan albumine. Het schijnbare distributievolume kan worden berekend en bedraagt 0,12 - 0,17 l/kg.

Diclofenac dringt door in de synoviale vloeistof. Daar worden de piekconcentraties 2-4 uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentraties gemeten. De schijnbare halfwaardetijd uit de synoviale vloeistof bedraagt 3-6 uur. Al 2 uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentratie is de concentratie van de werkzame stof in de synoviale vloeistof hoger dan in het plasma en blijft tot 11 uur lang hoger.

Diclofenac werd in lage concentraties aangetroffen in de moedermelk van een zogende moeder. De door een zogende zuigeling opgenomen hoeveelheid komt overeen met een dosis van ongeveer 0,03 mg/kg/dag.

#### Biotransformatie

De biotransformatie van diclofenac vindt gedeeltelijk plaats door glucuronidering van het intacte molecuul, maar voornamelijk door eenvoudige en meervoudige hydroxylatie en methoxylatie. Hierdoor ontstaan verschillende fenolische metabolieten, die vervolgens grotendeels aan glucuronzuur worden geconjugeerd. Twee van deze fenolische metabolieten zijn, hoewel aanzienlijk minder dan diclofenac, farmacologisch actief.

#### Eliminatie

De eliminatie van diclofenac uit het plasma vindt plaats met een systemische klaring van  $263 \pm 56$  ml/min

(Gemiddelde  $\pm$  SD). De terminale halfwaardetijd bedraagt 1-2 uur. Ook vier van de metabolieten, waaronder de twee actieve metabolieten, hebben een korte halfwaardetijd van 1-3 uur. Een aanzienlijk langere halfwaardetijd heeft de praktisch inactieve metaboliet 3'-Hydroxy-4'-Methoxy-diclofenac.

Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine, namelijk als glucuronide van het intacte molecuul en in de vorm van metabolieten, die eveneens grotendeels aan glucuronzuur zijn geconjugeerd. Minder dan 1% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden. De rest van de dosis wordt in de vorm van metabolieten via de gal in de feces uitgescheiden.

Resorptie, biotransformatie en eliminatie zijn leeftijdsonafhankelijk.

### 5.3. Preklinische gegevens over veiligheid

Op basis van de conventionele studies met diclofenac over veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde toediening, genotoxiciteit en het carcinogene Potentieel laten de preklinische gegevens geen bijzondere gevaren voor de mens zien.

Reproductie- en ontwikkelingsstudies bij dieren toonden aan dat de toediening van diclofenac geen teratogene werking heeft tijdens de organogenese, ondanks de inductie van maternale en foetale toxiciteit bij muizen bij orale doses tot 20 mg/kg/dag (overeenkomend met 0,41-voudige van de maximaal aanbevolen

Humane dosis [MRHD] van Voltaren (= 200 mg/dag) op basis van de vergelijking van het lichaamsoppervlak (BSA/Body surface area)), en bij ratten en konijnen bij orale doses tot 10 mg/kg/dag (0,41- respectievelijk 0,81-voudige van de MRHD op basis van de vergelijking van de BSA). Betreffende chronische toxiciteit zijn er onderzoeken bij verschillende diersoorten beschikbaar.

Diclofenac, dat aan mannelijke en vrouwelijke ratten werd toegediend in een dosis van 4 mg/kg/dag (ongeveer 0,16 keer de MRHD vergeleken met de BSA), had geen invloed op de vruchtbaarheid of de pre-, peri- en postnatale ontwikkeling van de jongen. De toediening van NSAID's (inclusief diclofenac) remde bij konijnen de ovulatie, bij ratten de implantatie en de

placenta-vorming en leidde bij zwangere ratten tot een voortijdige sluiting van de ductus arteriosus Botalli. In een studie waarin zwangere ratten van de 15e zwangerschapsdag tot de 21e lactatiedag 2 of 4 mg/kg diclofenac (0,08- respectievelijk 0,16 keer de MRHD op basis van de BSA) oraal werd toegediend, werd een significante maternale mortaliteit (veroorzaakt door gastro-intestinale ulceraties, peritonitis en veranderingen in het bloedbeeld) vastgesteld. Voor de moederdieren toxische doses van diclofenac waren bij ratten geassocieerd met dystocie, verlengde dracht, verminderde foetale overleving en vertraging van de intra-uteriene groei. De geringe effecten van diclofenac op de reproductieparameters en de geboorte evenals de vernauwing van de ductus arteriosus Botalli in utero zijn farmacologische gevolgen van deze klasse van prostaglandinesyntheseremmers.

In verschillende onderzoeken werden noch in vitro noch in vivo mutagene effecten gevonden, en langetermijnstudies bij ratten en muizen toonden geen carcinogeen potentieel aan.

In concentraties die overeenkomen met de waarden bereikt in menselijk plasma of synoviaal vocht, veroorzaakt diclofenac-natrium in vitro (konijnencellen) geen onderdrukking van de biosynthese van proteoglycanen in kraakbeen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Tablet kern: Sacharose, hoogdispergeerd siliciumdioxide, cetylalcohol, magnesiumstearaat, polyvinylpyrrolidon

Filmcoating: Sacharose, hydroxypropylmethylcellulose, polysorbaat 80, rood ijzeroxide (E 172), gezuiverde talk, titaandioxide (E 171), polyethyleenglycol 8000;

### 6.2. Incompatibiliteiten

Geen bekend

### 6.3. Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen voor opslag

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

### 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van aluminium/PVC/PE/PVDC, kartonnen doos van papier  
Verpakkingen van 10, 30 en 50 stuks

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgroottes in de handel gebracht.

### 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering en andere instructies voor gebruik

Niet gebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd volgens de nationale eisen.

#### HOUDER VAN DE VERGUNNING

Novartis Pharma GmbH, Wenen

#### VERGUNNINGSNUMMER

Z.Nr.: 1-16856

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

Datum van verlening van de vergunning: 23 december 1980

Datum van de laatste verlenging van de vergunning: 04.06.2014

#### 10. STATUS VAN DE INFORMATIE

07/2025

#### RECEPTPLICHT/APOTHEEKPLICHT

Recept- en apothekplichtig.