Voltaren

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten.
Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten.
Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte.
Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte.
Voltaren 100 mg zetpillen.
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Voltaren 25 mg maagsapresistente tablet bevat 25 mg natriumdiclofenac.
Elke Voltaren 50 mg maagsapresistente tablet bevat 50 mg natriumdiclofenac.
Elke Voltaren Retard 75 mg tablet met verlengde afgifte bevat 75 mg natriumdiclofenac.
Elke Voltaren Retard 100 mg tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg natriumdiclofenac.
Elke Voltaren 100 mg zetpil bevat 100 mg natriumdiclofenac.
Elke ampul Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie bevat 75 mg natriumdiclofenac per 3 ml.

Hulpstoffen met bekend effect:
Voltaren 25 mg en 50 mg maagsapresistente tabletten: lactosemonohydraat en polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie.
Voltaren Retard 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte: sucrose.
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie: propyleenglycol, natriummetabisulfiet en benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten
Tabletten met verlengde afgifte
Zetpillen
Oplossing voor injectie

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten zijn geel, rond en dubbelbol met schuine randen en met de inscriptie “CG” aan de ene zijde en “BZ” aan de andere zijde.
Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten zijn lichtbruin, rond en dubbelbol met schuine randen en met de inscriptie “CG” aan de ene zijde en “GT” aan de andere zijde.
Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte zijn lichtroze, driehoekige en dubbelbolle tabletten met schuine randen en met “ID” aan de ene zijde gegraveerd en “CG” aan de andere zijde.
Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte zijn roze, ronde en dubbelbolle tabletten met schuine randen en met “CGC” aan de ene zijde gegraveerd en “CG” aan de andere zijde.
Voltaren 100 mg zetpillen zijn wit tot lichtgele, torpedovormige, gladde zetpillen.
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie is een kleurloze tot lichtgele oplossing in een glazen ampul.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten.
Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten.
Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte.
Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte.
Voltaren 100 mg zetpillen.
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie zijn geïndiceerd bij volwassenen voor de symptomatische of ondersteunende behandeling van:

- inflammatoire en degeneratieve aandoeningen van het bewegingsstelsel: rheumatoïde polyarthritis, spondylarthritis ankylopoïetica, 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 heelkunde;
- gynaecologische pijnen en/of ontstekingen, b.v. primaire dysmenorree;
- nier- of galkolieken (ampullen);
- van postoperatieve pijn tijdens hospitalisatie (ampullen, i.v. infusie) of preventie ervan.

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd bij kinderen van 1 tot 18 jaar voor de behandeling van juveniele polyarthritis of juveniele chronische arthritis.

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
Voltaren 25 en 50 mg maagsapresistente tabletten, Voltaren Retard 75 en 100 mg tabletten met verlengde afgifte en Voltaren 100 mg zetpillen
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.
Bij gebruik van Voltaren maagsapresistente tabletten moet in het algemeen de dagdosis verdeeld worden over 2 - 3 toedieningen. Ter onderdrukking van de nachtelijke pijn en de ochtendstijfheid kan de behandeling met de maagsapresistente tabletten tijdens de dag, aangevuld worden door de toediening van een zetpil bij het slapengaan (tot een maximale dagdosis van 150 mg).
De Voltaren Retard vormen laten toe het aantal innamen te beperken. Afhankelijk van de behoefte van de patiënt zal één tablet Voltaren Retard van 75 mg één- of tweemaal daags, of één tablet Voltaren Retard van 100 mg éénmaal per dag worden ingenomen.

Indien de symptomen het meest uitgesproken zijn gedurende de nacht of 's morgens, wordt de Voltaren Retard vorm 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 à 3 dagen voortgezet. Voltaren mag bij deze indicatie zowel per os als rectaal worden toegediend.
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie (ampullen voor i.m. injectie of i.v. infusie)
Intramusculaire injectie
In het algemeen 1 ampul per dag, diep intramusculair (nooit subcutaan of als intraveneuze bolus), in het bovenste buitenste kwadrant van de gluteale streek. Uitzonderlijk, in ernstige gevallen zoals kolieken, kan de dagdosis verhoogd worden tot 2 ampullen van 75 mg met een interval van enkele uren (1 in iedere bil). Als alternatief kan een ampul gecombineerd worden met andere toedieningsvormen van Voltaren (tabletten-zetpillen), tot een maximale dagdosis van 150 mg. Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie mag niet langer dan 2 dagen worden toegediend. Indien nodig kan de behandeling met Voltaren tabletten of zetpillen worden voortgezet.
De injecties dienen in de meest strikte aseptische voorwaarden te gebeuren. Men dient de aanwijzingen voor de intramusculaire injectie strikt op te volgen om schade aan een zenuw of ander weefsel op de plaats van de injectie te voorkomen: zie rubriek 4.2 Wijze van toediening, 4.4 en 6.6.
Intraveneuze infusie
Twee doseringsschema's zijn mogelijk. Voor de *behandeling* van matige tot ernstige postoperatieve pijn zal 75 mg als een continue infusie worden toegediend over een periode van 30 min. tot 2 u. Indien nodig kan de behandeling na enkele uren herhaald worden; een maximale dosis van 150 mg per 24 u. mag niet overschreden worden.
Voor de *preventie* van postoperatieve pijn wordt een ladingsdosis van 25-50 mg na de heelkundige ingreep als infusie toegediend over 15 min. tot 1 u., gevolgd door een continue infusie van ongeveer 5 mg per uur tot een maximum dagdosis van 150 mg.

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)
Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten
Bij kinderen dient het gebruik van Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten beperkt te worden tot de behandeling van juveniele polyarthritis of juveniele chronische arthritis.
Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten mogen toegediend worden vanaf de leeftijd van 1 jaar, aan een dagdosis die kan schommelen tussen 0,5 mg per kg lichaamsgewicht en maximum 3 mg per kg lichaamsgewicht, te verdelen over 2 tot 3 innames.
Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten, Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte, Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte, Voltaren 100 mg zetpillen
Deze geneesmiddelen mogen niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar vanwege de sterkte van de dosering.
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie (ampullen voor i.m. injectie of i.v. infusie)
Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar vanwege de sterkte van de dosering.
Bovendien bevat Voltaren oplossing voor injectie benzylalcohol. Benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken (zie ook rubriek 4.8).

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
Voltaren 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 Voltaren wordt toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie
Voltaren 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 Voltaren 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 Voltaren 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

Voltaren 25 en 50 mg maagsapresistente tabletten inslikken zonder ze te kauwen, bij voorkeur vóór de maaltijden; de Voltaren Retard 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte eveneens in hun geheel inslikken met wat drank, bij voorkeur tijdens de maaltijden.

Voltaren 100 mg zetpillen zijn bestemd voor rectaal gebruik.

Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie is bestemd voor intramusculair of intraveneus gebruik.
Voltaren mag intraveneus niet als bolusinjectie worden toegediend. Onmiddellijk vóór het starten van de infusie moet Voltaren verdund worden met een 0,9 % NaCl-oplossing of een 5 % glucose oplossing voor infusie en gebufferd met natriumbicarbonaat zoals hieronder aangegeven (Zie rubriek 6.6 onder "Bereiding van de infusie").

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifeer 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 episoden 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 Voltaren gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie 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).
- De Voltaren 100 mg zetpillen mogen niet worden toegediend in geval van proctitis of rectitis.

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 Voltaren met systemische NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, dient te worden vermeden vanwege het gebrek aan bewijs voor synergistische 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 Voltaren 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 Voltaren 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 Voltaren 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 corticosteroïden, 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 Voltaren 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 Voltaren moet de leverfunctie regelmatig gecontroleerd worden bij wijze van voorzorgsmaatregel. De toediening van Voltaren 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 Voltaren 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 Voltaren 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.

Reacties op de injectieplaats
Er is melding gemaakt van reacties op de injectieplaats na de intramusculaire toediening van diclofenac (met name na onbedoelde subcutane toediening), waaronder injectieplaatsnecrose en embolia cutis medicamentosa (het syndroom van Nicolau). Bij de intramusculaire toediening van diclofenac moet een geschikte naald worden gebruikt en moet de juiste injectietechniek worden toegepast (zie rubriek 4.2 en 6.6).
De aanwijzingen voor intramusculaire injectie moeten strikt worden gevolgd om bijwerkingen op de injectieplaats te voorkomen die kunnen resulteren in spierzwakte, spierverlamming, hypo-esthesie, embolia cutis medicamentosa (het syndroom van Nicolau) en injectieplaatsnecrose.

Effecten op de huid
Ernstige huidreacties, waaronder enkele fatale, met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, en gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van diclofenac (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. Voltaren 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 geherevalueerd 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 Voltaren 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.
Speciale voorzichtigheid is geboden wanneer Voltaren parenteraal wordt toegediend aan patiënten met bronchiaal astma, aangezien de symptomen kunnen verergeren.

Hulpstoffen

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten en Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten
Lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie. Dit kan maagklachten en diarree veroorzaken.

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

Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte en Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte
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.

Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie (i.m. injectie of i.v. infusie)
Het natriummetabisulfiet dat aanwezig is in de oplossing voor injectie kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Voltaren oplossing voor injectie bevat 120 mg benzylalcohol in elke ampul, overeenkomend met 40 mg/ml. Benzylalcohol kan allergische reacties

veroorzaken. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich ophopen in het lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose)), vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie.

Voltaren oplossing voor injectie bevat 600 mg propyleenglycol per ampul van 3 ml, overeenkomend met 200 mg/ml.

Voltaren oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties omvatten interacties die waargenomen werden met Voltaren 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 kaliumgehaltes 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 post-implantatieverlies 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. Daarnaast zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste gevallen herstelden na stopzetting van de behandeling. Daarom mag diclofenac niet worden gebruikt tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap 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 en constrictie van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige constrictie/ sluiten van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
- Renale disfunctie (zie hierboven);

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld 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 Voltaren gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

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

Vruchtbaarheid
Net als bij andere NSAID's kan het gebruik van Voltaren 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 Voltaren 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 Voltaren 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 rubriek 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 (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

De volgende bijwerkingen 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 Zeer zelden	Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (met inbegrip van hypotensie en shock). Angio-oedeem (waaronder faciaal oedeem).
Psychische stoornissen	
Zeer zelden	Desoriëntatie, depressie, insomnia, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische stoornis.
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak Zelden Zeer zelden	Hoofdpijn, duizeligheid. Somnolentie. Paresthesie, geheugenstoornis, convulsies, angst, tremor, aseptische meningitis, dysgeusie, cerebrovasculair accident.
Oogaandoeningen	
Zeer zelden	Verminderde visus, wazig zicht, diplopie.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak Zeer zelden	Vertigo. Tinnitus, gehoorstoornis.
Hartaandoeningen	
Soms* Niet bekend	Myocardinfarct, hartfalen, palpitaties, pijn op de borst. Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden Zeer zelden	Astma (waaronder dyspneu). Pneumonitis.
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak Zelden Zeer zelden Niet bekend	Nausea, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust. Gastritis, gastro-intestinale bloeding, hematemese, diarree met bloedverlies, melaena, gastro-intestinale ulcus (met of zonder bloeding of perforatie). 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. Ischemische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak Zelden Zeer zelden	Verhoogde transaminases. Hepatitis, geelzucht, leverstoornis. Fulminante hepatitis, hepatische necrose, leverfalen.
Huid- en onderhuidaandoeningen	

Vaak Zelden Zeer zelden Niet bekend	Huiduitslag. Urticaria. Bulleuze dermatitis, eczema, erythema, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom), exfoliatieve dermatitis, alopecie, fotosensibilisatie, purpura, Henoch-Schönlein purpura, pruritus. Fixed-drugeruptie Gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer zelden	Acute nierschade (acuut nierfalen), hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, tubulointerstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak Zelden Niet bekend	Reacties op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, induratie op de plaats van injectie (alleen bij Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie) Irritatie op de toedieningsplaats (alleen bij Voltaren 100 mg zetpillen). Oedeem Embolia cutis medicamentosa (syndroom van Nicolau) (alleen bij Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie).
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden Niet bekend	Abces op de plaats van injectie (alleen bij Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie) Injectieplaatsnecrose (alleen bij Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie)

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

Pediatrische populatie
Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten (‘gasping’-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend.
Verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen (zie rubriek 4.2).

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 www.fagg.be Afdeling Vigilantie Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Overdosering van Voltaren 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 verwikkelingen 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. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Voltaren 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 één van haar meest belangrijke mediatoren;
- 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, b.v. bradykinine;
- van de menstruatiepijn, 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 Voltaren 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 Voltaren 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 Voltaren bij primaire dysmenorroe zowel de pijn als het bloedverlies kan verminderen.
Bij posttraumatische en postoperatieve inflammatoire symptomen blijkt Voltaren de spontane pijn en de pijn bij beweging snel te stillen en vermindert de inflammatoire zwelling, alsook het wondoedeem. Gelijktijdige toediening van Voltaren kan het gebruik van opiaten ter bestrijding van post-operatieve pijn significant beperken.
Wanneer een dagdosis van 75 of 100 mg noodzakelijk is, kan Voltaren Retard 75 mg of 100 mg tabletten met verlengde afgifte 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. Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte biedt eveneens de mogelijkheid de maximale dagdosis van 150 mg tot twee innames te beperken.
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie is vooral geschikt voor het starten van een behandeling bij inflammatoire en degeneratieve reumatische aandoeningen en in het geval van pijn van niet-reumatische inflammatoire oorsprong.

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

Voltaren 25 mg en 50 mg maagsapresistente tabletten
Na passage door de maag wordt diclofenac volledig en snel uit de maagsapresistente tabletten van 25 mg en van 50 mg geresorbeerd. De resorptie verloopt snel, maar kan vertraagd worden door de maagsapresistente omhulling van de tabletten.
Ongeveer 2 uur na inname van 1 maagsapresistente tablet van 50 mg, bereiken de plasmaspiegels van diclofenac een gemiddelde piekwaarde van 1,5 mcg/ml (5 mcmol/l).
De passage door de maag verloopt trager indien de tabletten worden ingenomen tijdens of na de maaltijden, maar de geresorbeerde hoeveelheid blijft dezelfde.
De plasmaconcentraties zijn lineair evenredig met de toegediende dosis.

Voltaren Retard 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte
Op basis van de renale excretie van diclofenac en zijn metabolieten, wordt evenveel diclofenac afgegeven en geresorbeerd met een Retard tablet als met een maagsapresistente tablet. De biologische beschikbaarheid met de Retard tabletten bedraagt echter ongeveer 82 % van deze bekomen met eenzelfde dosis van een maagsapresistente tablet, vermoedelijk door een snelheidsafhankelijke first pass effect.
Door de tragere afgifte van het werkzaam bestanddeel liggen de piekconcentraties na toediening van Voltaren Retard lager dan met maagsapresistente tabletten. Ongeveer 4 uur na toediening van een Retard tablet van 100 mg of 75 mg bedragen de piekconcentraties respectievelijk 0,5 mcg/ml of 0,4 mcg/ml (1,6 of 1,25 mcmol/l).
Voeding heeft geen klinisch relevante invloed op de resorptie en de biologische beschikbaarheid van Voltaren Retard.
Gemiddelde plasmaconcentraties van 13 ng/ml (40 nmol/l) worden na 24 uur gemeten bij inname van Voltaren Retard 100 mg en na 16 uur voor de 75 mg. De geresorbeerde hoeveelheid is lineair evenredig met de toegediende dosis. Na herhaalde toedieningen van Voltaren Retard 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).

Voltaren 100 mg zetpillen
De resorptie van diclofenac uit een zetpil begint sneller maar de resorptiesnelheid verloopt trager dan bij oraal toegediende maagsapresistente tabletten. Na toediening van zetpillen van 50 mg werd de piekplasmaspiegel gemiddeld binnen het uur bereikt. De maximale concentratie per dosiseenheid bedraagt echter ongeveer twee derde van deze bekomen na toediening van maagsapresistente tabletten. De geresorbeerde hoeveelheid is lineair evenredig met de dosis.

Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie
Na intramusculaire injectie van 75 mg, wordt het diclofenac onmiddellijk geresorbeerd en bereikt de plasmaspiegel na ongeveer 20 minuten een gemiddelde waarde van ongeveer 2,5 mcg/ml (8 mcmol/l). De geresorbeerde hoeveelheid is evenredig met de dosis.

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 nà de plasmapiekconcentratie. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd uit het synoviaal vocht bedraagt 3-6 uur. Twee uur na het bereiken van de plasmapiekconcentraties 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 multipele 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 rubriek 4.3 en rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide, microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, povidon, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie, geel ijzeroxide (E172), talk, titaandioxide (E171), Eudragit L (methacrylzuur copolymeer), macrogol 8000, simethicon.

Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide, microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, povidon, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), talk, titaandioxide (E171), Eudragit L (methacrylzuur copolymeer), macrogol 8000, simethicon.

Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide, cetylalcohol, magnesiumstearaat, povidon, sucrose, hypromellose, rood ijzeroxide (E172), polysorbaat 80, talk, macrogol 8000, titaandioxide (E171).

Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide, cetylalcohol, magnesiumstearaat, povidon, sucrose, hypromellose, rood ijzeroxide (E172), polysorbaat 80, talk, macrogol 8000, titaandioxide (E171).

Voltaren 100 mg zetpillen
Hard vet.

Voltaren 75 mg / 3 ml oplossing voor injectie
Benzylalcohol (120 mg), natriummetabisulfiet, mannitol, propyleenglycol, natriumhydroxide en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Als algemene regel geldt dat oplossingen voor injectie van Voltaren niet worden gemengd met andere oplossingen voor injectie. Infusie-oplossingen met 0,9 % natriumchloride of 5 % glucose zonder toevoeging van natriumbicarbonaat kan oversaturatie tot gevolg hebben met mogelijke vorming van kristallen of neerslag. Er wordt afgeraden andere dan de hier aanbevolen infusie-oplossingen te gebruiken.

6.3 Houdbaarheid

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten: 3 jaar
Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten: 3 jaar
Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte: 3 jaar
Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte: 3 jaar
Voltaren 100 mg zetpillen: 3 jaar
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voltaren 25 mg en Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten: Bewaren beneden 30°C.

Voltaren Retard 75 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

Voltaren 100 mg zetpillen: Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

Voltaren 75 mg /3 ml oplossing voor injectie: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C). De oplossing voor infusie zal onmiddellijk na haar bereiding worden gebruikt en mag niet bewaard worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 30 of 100 tabletten.
Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 50 tabletten.
Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 60 tabletten.
Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 30 tabletten.
Voltaren 100 mg zetpillen zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 12 zetpillen.
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie is verkrijgbaar in ampullen van 3 ml met 75 mg natriumdiclofenac in verpakkingen van 6 en 30 ampullen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Iedere ampul is slechts voor eenmalig gebruik. De oplossing voor injectie dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt. Eens geopend moet alle ongebruikte oplossing weggegooid worden.

Om onbedoelde subcutane toediening van Voltaren te voorkomen, moet een geschikte injectietechniek worden gehanteerd en een naald van de juiste lengte worden gebruikt (rekening houdend met de dikte van het gluteaal vet van de patiënt).

Bereiding van de infusie: Afhankelijk van de duur van de infusie wordt 100-500 ml van een isotonische zoutoplossing (0,9 % natriumchloride oplossing) of een 5 % glucose oplossing gemengd met een natriumbicarbonaatoplossing voor injectie (0,5 ml van 8,4 % of 1 ml van 4,2 % of een overeenkomstig volume van een andere concentratie). Gebruik steeds pas geopende injectieflacons. De inhoud van één ampul Voltaren wordt aan deze oplossing toegevoegd. Enkel heldere oplossingen dienen gebruikt te worden. Indien kristallen of neerslag wordt vastgesteld mag de infusieoplossing niet gebruikt worden.

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

Novartis Pharma NV, Kouterveldstraat 2, B-1831 Diegem (Machelen)

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

Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten: BE095916
Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten: BE121116
Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte: BE165471
Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte: BE122071
Voltaren 100 mg zetpillen: BE109261
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie: BE113206

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Voltaren 25 mg maagsapresistente tabletten: 11 augustus 1975
Voltaren 50 mg maagsapresistente tabletten: 29 september 1982
Voltaren Retard 75 mg tabletten met verlengde afgifte: 24 mei 1994
Voltaren Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte: 9 februari 1983
Voltaren 100 mg zetpillen: 1 december 1977
Voltaren 75 mg/3 ml oplossing voor injectie: 13 juli 1979
Datum van laatste verlenging: 18 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026