## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voltaren K 12,5 mg, filmomhulde tabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een Voltaren K 12,5 mg tablet bevat 12,5 mg diclofenac kalium.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 33,45 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet
Beschrijving: witte, langwerpige, gladde filmomhulde tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Reumatische pijn, spierpijn, hoofdpijn, tand- en kiespijn, symptomatische behandeling van primaire dysmenorrhoe, acute lage rugpijn, pijn en koorts bij griep, keelontsteking en verkoudheid.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering
*Volwassenen en kinderen vanaf 14 jaar:*
De aanvangsdosis bedraagt twee tabletten. Vervolgens naar behoefte iedere 4 tot 6 uur één tablet. Maximaal 6 tabletten (75 mg) per 24 uur. Voltaren K 12,5 mg is bedoeld voor kortdurend gebruik (5 dagen ter verlichting van pijn en 3 dagen ter verlichting van koorts).

Wijze van toediening
De tabletten dienen in hun geheel met wat water ingenomen te worden, bij voorkeur voor de maaltijd.

**Bijzondere populatie**

*Pediatrische patiënten:*
Het gebruik van Voltaren K 12,5 mg tabletten door kinderen beneden 14 jaar wordt afgeraden.

*Ouderen:*
Oudere patiënten moeten worden behandeld met de laagst mogelijke dosis die nog effectief is (zie rubriek 4.4).

*Verminderde nierfunctie:*
Otriflu is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen (zie rubriek 4.3).
Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie, daarom kan er geen specifieke doseringsaanpassing worden aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Voltaren K 12.5 mg wordt toegediend aan patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).
*Verminderde leverfunctie*:
Voltaren K 12.5 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen (zie rubriek 4.3).
Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderdeleverfunctie, daarom kan er geen specifieke doseringsaanpassing worden aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Voltaren K 12.5 mg wordt toegediend aan patiënten met mild tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

## 4.3 Contra-indicaties

- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve maag- of darmzweren, bloeding of perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties, gerelateerd aan een eerdere NSAID-behandeling. Actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren of -bloedingen (2 of meer duidelijke episodes van een bewezen zweer of bloeding).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis en leverfalen (zie rubriek 4.4).
- Ernstige nierfunctiestoornis en nierfalen (zie rubriek 4.4).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's, is diclofenac gecontraïndiceerd bij patiënten, bij wie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's een astma-aanval, urticaria of acute rhinitis opgetreden is.
- Patiënten met een cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- Patiënten met bloeddyscrasieën.
- Patiënten met beenmergdepressie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

**Algemeen**
Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gelijktijdig gebruik van diclofenac met systemische NSAID´s, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2 remmers, moet worden vermeden, omdat er geen bewijs is van synergetische voordelen en bijkomende bijwerkingen kunnen voorkomen. 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.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen. Het wordt vooral aanbevolen, om bij tengere oudere patiënten of bij hen, die een laag lichaamsgewicht hebben, de laagste dosis toe te passen, die nog werkzaam is.
Bij oudere patiënten is het waarschijnlijker dat ze een verminderde nier-, cardiovasculaire- of leverfunctie hebben, daarom is nauwgezette controle vereist.

Zoals ook geldt voor andere prostaglandinesynthetaseremmers, kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties met inbegrip van anafylactische / anafylactoïde reacties optreden, ook zonder dat de patiënt vroeger met het middel in contact is geweest.

Zoals bij andere prostaglandinesynthetaseremmers kan diclofenac door zijn farmacodynamische eigenschappen de signalen en symptomen van een infectie maskeren.

Langdurig gebruik van eender welk type pijnstiller tegen hoofdpijn, kan hoofdpijn erger maken. Wanneer deze situatie zich voordoet of vermoedelijk voordoet, dan moet er medisch advies ingewonnen worden en moet de behandeling stopgezet worden. De diagnose Medication Overuse Headache (MOH of hoofdpijn door overmatig geneesmiddelengebruik) zou moeten worden vermoed bij patiënten die frequent of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of omwille van) het regelmatig gebruik van hoofdpijn medicatie.

Diclofenac dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met systemische lupus erythematodes en MCTD (mixed connective tissue disease).

Het gebruik van Voltaren K kan, net als ieder ander geneesmiddel waarvan bekend is dat het de cyclo-oxygenase/prostagladinesynthese remt, de fertiliteit verminderen en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen in verwachting te raken. Bij vrouwen die problemen hebben met het in verwachting raken of die onderzocht worden vanwege infertiliteit, dient beëindiging van de behandeling met Voltaren K overwogen te worden.

Dit geneesmiddel bevat 33,45 mg lactose per tablet.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

**Gastrointestinale effecten**
Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties die fataal kunnen zijn, zijn gerapporteerd bij alle NSAID´s en kunnen voorkomen op elk moment van de behandeling met of zonder prodromale verschijnselen of een geschiedenis van gastro-intestinale problemen. Zij hebben in het algemeen bij oudere patiënten ernstigere gevolgen dan bij jonge patiënten. Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die diclofenac kijgen, dient de behandeling gestopt te worden.

Zoals bij alle NSAID’s, is een nauwlettende medische controle vereist en bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van diclofenac bij patiënten met symptomen, die duiden op gastrointestinale aandoeningen, zweren of perforaties of met een voorgeschiedenis, die duidt op een maag- of darmzweer, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8). Het risico op een gastro-intestinale bloeding is groter naarmate de dosering van het NSAID hoger is en, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcer, met name als er complicaties optraden als een bloeding of perforatie. Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Om het risico op gastro-intestinale toxiciteit te verminderen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder wanneer er complicaties optraden als een bloeding of een perforatie, en bij ouderen, dient de behandeling te worden gestart en gecontinueerd met de laagste effectieve dosis.

Combinatietherapie met beschermende middelen (zoals protonpompremmers of misoprostol) dient in overweging te worden genomen voor deze patiënten en ook voor patiënten, die gelijktijdig geneesmiddelen moeten gebruiken, die een lage dosis acetylsalicylzuur bevatten of andere geneesmiddelen, die het gastro-intestinale risico waarschijnlijk vergroten.

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

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

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomoselek. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn geboden bij gebruik van diclofenac na gastro-intestinale chirurgie.

**Hepatobiliaire effecten**
Een streng medisch toezicht is vereist wanneer diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met een aantasting van de leverfunctie, daar hun toestand kan verergeren (in het bijzonder GI bloedingen).
Zoals bij andere prostaglandinesynthetaseremmers kunnen de waarden van een of meer leverenzymen stijgen. Indien diclofenac voor een langere periode wordt voorgeschreven, dient de leverfunctie uit voorzorg gecontroleerd te worden. Indien de resultaten van de testen abnormaal blijven of verslechteren, indien zich klinische aanwijzingen en symptomen overeenkomend met een leveraandoening ontwikkelen of indien andere tekenen voorkomen (bijv. eosinophilia, uitslag) dient de behandeling gestaakt te worden. Hepatitis kan zonder vroege symptomen voorkomen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van diclofenac aan patiënten met hepatische porfyrie, aangezien dit een aanval kan veroorzaken.

**Renale effecten**
Daar vochtretentie en oedeem zijn gerapporteerd in verband met een NSAID-behandeling, mag Voltaren K 12,5 mg slechts met bijzondere voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, bij ouderen, bij patiënten die behandeld worden met diuretica of geneesmiddelen die de nierfunctie significant kunnen beïnvloeden en bij patiënten met extracellulair volumeverlies door welke oorzaak dan ook, bijv. voor of na een ingrijpende operatie (zie rubriek 4.3). In dergelijke gevallen wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren. Na staking van de behandeling treedt in de regel herstel op van de toestand vóór de behandeling.

Als NSAID's waaronder diclofenac gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptor-antagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (zie rubriek 4.5).

**Effecten op de huid**
Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, en gegeneraliseerde bulleuze fixed-

drugeruptie zijn zeer zelden gerapporteerd in combinatie met het gebruik van NSAIDs, inclusief diclofenac (zie rubriek 4.8). Het risico op deze reacties bij patiënten lijkt het grootst in het beginstadium van de therapie en de reacties treden meestal op binnen de eerste maand van de behandeling. Het gebruik van diclofenac dient gestopt te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosa letsels of andere tekenen van overgevoeligheid.
In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAIDs bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van Voltaren K te vermijden indien er sprake is van varicella.

**Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten**
Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consequent op een verhoogd risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld hartinfarct of beroerte) geassocieerd met het gebruik van diclofenac, vooral bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij langdurige behandeling.

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac. Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosis en duur van 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 alert blijven voor de tekenen en symptomen van ernstige trombotische gebeurtenissen (vb. pijn op de borst, kortademigheid, zwakte, onduidelijk spreken), welke kunnen voorkomen zonder waarschuwingssymptomen. Patiënten moeten worden geïnstrueerd onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van dergelijke gebeurtenis.

**Hematologische effecten**
Behandeling met Voltaren K 12,5 mg wordt slechts voor enkele dagen aanbevolen. Indien diclofenac daarentegen voor een langere periode wordt toegediend is het aanbevolen, zoals bij andere prostaglandinesynthetaseremmers, bloedonderzoek te laten doen.

Evenals andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac tijdelijk de trombocyten-aggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen. Patiënten met hemostatische afwijkingen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

**Respiratoire effecten (al bestaande astma)**
Bij patiënten met astma, seizoensgebonden allergische rhinitis, zwelling van de neusslijmvliezen (i.e. nasale poliepen), chronische obstructieve pulmonaire ziekten of chronische infecties van de luchtwegen (in het bijzonder in verband met allergische rhinitis-achtige symptomen), komen reacties op NSAID´s, zoals verergering van astma (zogenaamde intolerantie voor analgetica/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Speciale voorzorg is aanbevolen bij zulke patiënten (gereedheid voor een noodgeval). Dit is eveneens van toepassing op patiënten die allergisch zijn voor andere bestanddelen, bijvoorbeeld met huidreacties, pruritus of urticaria.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De volgende interacties bevatten ook deze, waargenomen bij diclofenac maagsapresistente tabletten en/of bij andere farmaceutische vormen van diclofenac.

**Lithium:** Bij gelijktijdig gebruik, kan diclofenac de plasmaconcentraties van lithium verhogen. Controleren van de lithiumserumspiegel wordt aangeraden.

**Digoxine:** Bij gelijkijdig gebruik, kan diclofenac de plasmaconcentraties van digoxine verhogen. Controleren van de digoxineserumspiegel wordt aangeraden.

**Diuretica en antihypertensiva:** NSAID's waaronder diclofenac kunnen de werking van diuretica en antihypertensiva verminderen. Daarom dient deze combinatie met voorzichtigheid te worden toegepast en dient de bloeddruk van patiënten en in het bijzonder ouderen periodiek te worden gecontroleerd. Als NSAID's waaronder diclofenac gecombineerd worden met diuretica, ACE-remmers of angiotensine-II-receptor-antagonisten kan het risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen (dat gewoonlijk reversibel is), bij sommige patiënten verhoogd zijn, vooral als de nierfunctie al verminderd is (bijv. ouderen of gedehydateerde patiënten). Daarom dient deze combinatie met voorzorg te worden gegeven, vooral aan ouderen. Patiënten dienen voldoende te worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie dient in overweging te worden genomen, na het starten van gelijktijdige behandeling en geregeld daarna. Een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen kan tot verhoogde kaliumconcentraties in het serum leiden, wat het noodzakelijk maakt, die gehaltes regelmatig te bepalen (zie rubriek 4.4).

**Andere NSAID´s en corticosteroïden:** Gelijktijdige toediening van diclofenac en andere systemische NSAID´s of corticosteroïden kan de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur verlaagt de plasmaconcentratie van diclofenac, zonder van invloed te zijn op het klinische effect.

**Anticoagulantia en anti-aggregantia**: Voorzichtigheid is geboden, daar gelijktijdige toediening het risico van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Uit klinisch onderzoek zijn geen aanwijzingen verkregen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt. Er zijn echter gevallen gerapporteerd van een verhoogd risico op hemorragie bij gecombineerd gebruik van diclofenac en anticoagulantia. Zorgvuldige controle van dergelijke patiënten wordt derhalve aanbevolen.

**Selectieve serotonine heropname-remmers (SSRI's):** Gelijktijdige toediening van systemische NSAID's en SSRI's kan het risico op maagdarmbloedingen vergroten (zie rubriek 4.4).

**Antidiabetica:** Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac samen met orale antidiabetica kan worden toegepast zonder hun effect te beïnvloeden. Er zijn echter enige zeldzame meldingen van zowel hypo- als hyperglykemische effecten, die een aanpassing van de dosering van antidiabetica noodzakelijk maakten tijdens de behandeling met diclofenac. Controleren van de bloedsuikerspiegel wordt daarom aanbevolen als voorzorgsmaatregel gedurende een combinatietherapie.

**Methotrexaat:** Diclofenac kan de tubulaire renale klaring van methotrexaat remmen met het risico op verhoogde methotrexaatblootstelling. Voorzichtigheid is geboden, wanneer diclofenac minder dan 24 uur vóór of ná een behandeling met methotrexaat wordt toegediend, omdat de bloedspiegel van methotrexaat kan stijgen en de toxiciteit van deze stof daardoor kan toenemen.

**Ciclosporines:** Evenals andere NSAID's kan diclofenac door zijn effect op renale prostaglandines een verhoogde nefrotoxiciteit van ciclosporine veroorzaken. Bovendien is gemeld dat ciclosporine de plasmaconcentraties van diclofenac met 100% kan verhogen. Daarom dient diclofenac in een lagere dosering te worden gegeven dan die gebruikt zou worden bij patiënten, die geen ciclosporine gebruiken.

**Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken:** Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica, ciclosporine, tacrolimus of trimetoprim kan

worden geassocieerd met verhoogde serumkaliumspiegels, die daarom regelmatig moeten gemonitord worden (zie rubriek 4.4).

**Chinolonen**: Er zijn enkele zeldzame rapporten van convulsies als mogelijk gevolg van gelijktijdig gebruik van chinolonen en prostaglandinesynthetaseremmers.

**Potente CYP2C9 inhibitoren:** Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac samen wordt voorgeschreven met potente CYP2C9 inhibitoren (zoals sulfinpyrazone en voriconazole), wat kan resulteren in significante verhogingen van de piekplasmaconcentraties en blootstelling aan diclofenac door de inhibitie van het diclofenacmetabolisme.

**Fenytoïne**: wanneer fenytoïne gelijktijdig gebruikt wordt met diclofenac, dan is het aanbevolen de fenytoïne plasmaconcentraties te monitoren omwille van de verwachte verhoogde blootstelling aan fenytoïne.

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

**Interactie met voedingsmiddelen**
De snelheid van absorptie van diclofenac wordt verlaagd, wanneer de tabletten tijdens de maaltijden worden ingenomen. Het wordt daarom afgeraden de tabletten tijdens of direct na de maaltijden in te nemen.

## 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 prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1.5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre-en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Uit standaard preklinische dierstudies is gebleken dat er geen bewijs is, dat diclofenac mogelijk teratogeen is in muizen, ratten of konijnen. 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 van de behandeling. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling met diclofenac in het tweede trimester, in de meeste gevallen verdween dit na stopzetten van de behandeling. Daarom moet diclofenac tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als diclofenac wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die meerdere dagen worden blootgesteld aan diclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en ductus arteriosus vernauwing uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandine synthese remmers :

- de foetus blootstellen aan:
  - cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig vernauwing/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
  - renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose (zie hierboven);
- de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
  - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen
  - remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Tengevolge hiervan is diclofenac gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding
Zoals bij andere NSAID´s wordt diclofenac in kleine hoeveelheden opgenomen in de moedermelk. Daarom dient diclofenac, om bijwerkingen voor de zuigeling te vermijden, niet te worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Zoals bij andere NSAID´s kan het gebruik van diclofenac de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt het niet aangeraden bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die problemen hebben met zwanger worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet overwogen worden te stoppen met diclofenac.

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

Patiënten met visusstoornissen, lichthoofdigheid, vertigo, slaperigheid of andere stoornissen in het centrale zenuwstelsel, wanneer ze diclofenac gebruiken, dienen af te zien van het rijden of bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van volgende overeenkomst: 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).
Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen omvatten ook deze die werden gerapporteerd met ofwel korte termijn of lange termijn gebruik van diclofenac.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
*Zeer zelden:* trombocytopenie, leukopenie, anemie (inclusief hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.

Immuunsysteemaandoeningen
*Zelden:* overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde systemische reacties (**inclusief hypotensie en shock**).
*Zeer zelden:* angio-oedeem (**inclusief gezichtsoedeem**).

Psychische stoornissen

*Zeer zelden*: desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische aandoeningen, angst.

Zenuwstelselaandoeningen
*Vaak:* hoofdpijn, duizeligheid.
*Zelden:* slaperigheid.
*Zeer zelden:* paresthesie, geheugenstoornissen, convulsies, tremor, aseptische meningitis, dysgeusie, cerebrovasculair accident.

Oogaandoeningen
*Zeer zelden:* visuele beperking, wazig zien, diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
*Vaak:* vertigo.
*Zeer zelden:* tinnitus, beschadigd gehoor.

Hartaandoeningen
*Zeer zelden:* myocardinfarct, hartfalen, palpitatie, pijn op de borst.
*Niet bekend:* Kounis-syndroom

Bloedvataandoeningen
*Zeer zelden:* hypertensie, vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
*Zelden:* astma (inclusief dyspneu).
*Zeer zelden:* pneumonitis.

Maagdarmstelselaandoeningen
*Vaak:* misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verminderde eetlust.
*Zelden:* gastritis, gastro-intestinale bloeding, haematemesis, bloederige diarree melaena, gastro-intestinale zweer (met of zonder bloeding of perforatie).
*Zeer zelden*: colitis (inclusief hemorragische colitis en excacerbatie van colitis ulcerosa of van de ziekte van Crohn), obstipatie, stomatitis (inclusief ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale afwijking, intestinale diafragmaziekte, pancreatitis.
Niet bekend: ischemische colitis

Lever- en galaandoeningen
*Vaak:* verhoging van transaminases.
*Zelden:* hepatitis, geelzucht, leverafwijking.
*Zeer zelden:* fulminante hepatitis, levernecrose, leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen
*Vaak:* uitslag.
*Zelden:* urticaria.
*Zeer zelden:* bulleuze dermatitis, eczeem, erytheem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), exfoliatieve dermatitis, alopecia, fotosensibilisatie, purpura, Henoch-Schonlein purpura, pruritus.
*Niet bekend*: Fixed-drugeruptie, gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie.

Nier- en urinewegaandoeningen
*Zeer zelden:* acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, tubulo-interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
*Zelden:* oedeem.

**Gastro-intestinaal:**
De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

**Cardio-vasculair:**
Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct en beroerte) bij het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb: www.lareb.nl.

### 4.9 Overdosering

Symptomen
Er is geen typisch klinisch beeld dat veroorzaakt wordt door een overdosering met diclofenac.
Overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, gastro-intestinale hemorragie, diarree, lichthoofdigheid, tinnitus of convulsies. Bij een significante vergiftiging zijn acuut nierfalen en leverschade mogelijk.

Behandeling
De behandeling van acute vergiftingen met NSAID´s is ondersteunend en symptomatisch en dient te worden gegeven bij complicaties zoals hypotensie, nierinsufficiëntie, convulsies, gastro-intestinale afwijkingen en ademdepressie.

Specifieke therapieën, zoals geforceerde diurese, dialyse of hemaperfusie zijn vermoedelijk van geen nut voor de eliminatie van NSAID´s tengevolge van de hoge proteïnebinding en de intensieve stofwisseling van die geneesmiddelen.

Actieve kool kan worden overwogen na ingestie van een mogelijk toxische overdosis en gastrische decontaminatie (bijv. braken, maagspoeling) na ingestie van een mogelijk levensbedreigende dosis.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen, niet steroïdale, azijnzuurderivaten en verwante substanties, ATC-code: M01A B05

Voltaren K 12,5 mg bevat diclofenackalium, een prostaglandinesynthetaseremmer met

analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen.

Voltaren K 12,5 mg tabletten zijn geschikt voor de behandeling van acute pijn. Het werkingsmechanisme wordt toegeschreven aan de remming van de biosynthese van prostaglandines. Prostaglandines spelen een rol bij het ontstaan van ontstekingen, pijn en koorts.

Het effect van Voltaren K 12,5 mg treedt snel op. Het is dus bijzonder geschikt voor de behandeling van acute pijn en verlaging van de koorts. Voltaren K 12,5 mg heeft een analgetisch effect en verlicht snel de pijn.

Uit in vitro onderzoek is gebleken dat diclofenac kalium, in concentraties die ook in de mens voorkomen, de biosynthese van proteoglycanen in kraakbeen niet onderdrukt.

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie
Diclofenac wordt snel en volledig geabsorbeerd. De gemiddelde maximale plasma-concentratie van 1,9 µmol/l wordt ongeveer 35 minuten (mediaan $T_{max}$) na inname van twee tabletten van 12,5 mg bereikt. Ongeveer de helft van de hoeveelheid diclofenac wordt gedurende de eerste passage door de lever gemetaboliseerd (first-pass effect). De biologische beschikbaarheid is daardoor na een orale dosis slechts ongeveer half zo groot als na parenterale toediening van dezelfde dosis. De farmacokinetische eigenschappen veranderen niet na herhaalde toediening. Accumulatie treedt niet op, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht worden genomen.

Distributie
Diclofenac wordt voor 99,7% aan serumproteïnen gebonden, hoofdzakelijk aan albumine (99,4%). Het schijnbare distributievolume bedraagt 0,12 - 0,17 L/kg. Diclofenac dringt in het synoviale vocht door, waar de maximale concentraties 2-4 uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentratie worden gemeten. De schijnbare halfwaardetijd in synoviaal vocht bedraagt 3-6 uur.
Twee uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentraties, zijn de concentraties van de werkzame stof in het synoviale vocht al hoger dan in het plasma en blijven hoger gedurende 12 uur.

Biotransformatie
De biotransformatie van diclofenac vindt gedeeltelijk plaats door omzetting van het intacte molecuul in een glucuronide, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering en methoxylatie, resulterend in diverse fenolmetabolieten, waarvan de meeste tot glucuronide verbindingen worden omgezet. Twee van deze fenol- metabolieten zijn biologisch actief, maar in veel mindere mate dan diclofenac.

Eliminatie
De totale systemische klaring van diclofenac uit het plasma bedraagt 263 ± 56 ml/min. De terminale halfwaardetijd in plasma is 1 tot 2 uur. Vier van de metabolieten, met inbegrip van de twee actieve, hebben ook een korte plasma halfwaardetijd van 1-3 uur. Een vijfde metaboliet, 3'-hydrody-4'-methoxy-diclofenac, heeft een veel langere halfwaarde tijd in plasma. Deze metaboliet is praktisch inactief.
Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt via de urine uitgescheiden als glucuronideconjugaat van het intacte molecuul en als metabolieten, waarvan de meeste eveneens zijn omgezet in glucuronideconjugaten. Minder dan 1% wordt onveranderd uitgescheiden. De rest van de dosis wordt als metabolieten via de gal in de faeces uitgescheiden.

Lineariteit/Non-lineariteit
De geabsorbeerde hoeveelheid is recht evenredig aan de dosis.

Eigenschappen in patiënten
Er zijn geen leeftijdsafhankelijke verschillen in absorptie, metabolisme of excretie waargenomen. Wanneer het gebruikelijke doseringsschema wordt aangehouden kan bij patiënten met nierinsufficiëntie geen accumulatie van de onveranderde werkzame stof geconstateerd worden na een enkelvoudige dosis. Bij een kreatinineklaring van minder dan 10 ml/min. zijn de berekende steady-state plasmawaarden van de hydroxymetabolieten ongeveer 4 keer hoger dan bij personen met een normale nierfunctie. De metabolieten worden echter uiteindelijk via de gal geëlimineerd.
Bij patiënten met chronische hepatitis of bij cirrhosis zonder decompensatie zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac hetzelfde als bij patiënten zonder leveraandoening.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij de beoogde therapeutische doseringen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van zowel acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering als genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit met diclofenac.
Bij studies naar reproductietoxicologie werden de volgende resultaten gevonden:
- Toediening van NSAID's (waaronder diclofenac) remde de ovulatie bij konijnen en innesteling en vorming van de placenta in de rat, en leidde tot voortijdige sluiting van de ductus arteriosus in de zwangere rat. Maternaal toxische doses van diclofenac werden geassocieerd met dystokie, verlengde dracht, verminderde foetale overleving, en intra-uteriene groeivertraging bij ratten.
- Diclofenac had geen invloed op de vruchtbaarheid van de ouderdieren in ratten. Er werden geen aanwijzingen gevonden van een teratogeen potentieel in standaard embryo-foetale ontwikkelingsstudies in muizen, ratten of konijnen. Diclofenac had geen invloed op de prenatale, perinatale en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen met de uitzondering van de effecten op de foetus bij maternaal toxische doses.

De effecten van diclofenac op de reproductie parameters en de bevalling en ook de vernauwing van de ductus arteriosus in utero zijn farmacologische gevolgen van deze klasse van prostaglandinesynthese- remmers (zie rubriek 4.3 en 4.6).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern: silica, lactose, maïszetmeel, natriumzetmeelglycollaat, polyvidon, microkristallijn cellulose, magnesiumstearaat.
Omhulling: methylhydroxypropylcellulose, microkristallijn cellulose, stearinezuur, titaandioxide (E171).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake of transparante PVC/PCTFE/PVC - ALU blisterverpakkingen.

Opake PVC/PCTFE/PVC – ALU blisterverpakkingen die moeilijk te openen zijn door kinderen.

Opaque PVC/PE/PVDC – ALU blisterverpakkingen die moeilijk te openen zijn door kinderen.

Verpakkingsgrootte 10, 20 of 40 tabletten. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Haleon Netherlands B.V.
Van Asch van Wijckstraat 55G
3811 LP Amersfoort
Nederland

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

RVG 20982

## 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING // VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 september 1998.
Datum van laatste verlenging: 8 september 2013.

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 5 december 2025.