Voltaren® rapid 50 mg-Dragees

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine überzogene Tablette enthält: Diclofenac-Kalium 50 mg.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 67,36 mg Saccharose.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Rötlich-braune, runde, bikonvexe überzogene Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung folgender akuter Schmerzzustände:
- Posttraumatische schmerzhafte Entzündungen, wie z.B. nach Verstauchungen;
- schmerzhafte postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände (z.B. nach zahnärztlichen oder orthopädischen Eingriffen);
- primäre Dysmenorrhoe;
- Migräne-Attacken,
- Spondylogene Schmerzsyndrome;
- extraartikulärer Rheumatismus;
- schmerzhafte, entzündliche Zustände in der Gynäkologie (z.B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde (z.B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillitis, Otitis);

Fieber allein ist keine Indikation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diese Darreichungsform ist vor allem für eine Kurzzeitbehandlung vorgesehen und soll nicht länger als 2 Wochen angewendet werden.
Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Die Tagesdosis sollte im Allgemeinen auf zwei bis drei Einzelgaben verteilt werden.
Unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit, vorzugsweise vor den Mahlzeiten, einzunehmen. Die Dragees dürfen nicht geteilt oder gekaut werden.

Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 14. Lebensjahr:

Dysmenorrhoe:

Bei primärer Dysmenorrhoe muss die Dosis individuell angepasst werden und beträgt zwischen 50 und 150 mg täglich. Anfangs sind 50 bis 100 mg täglich zu empfehlen. Beginn der Behandlung beim Auftreten der ersten Symptome und Fortsetzung je nach Symptomatologie über einige Tage.

Migräne:

Bei ersten Anzeichen einer drohenden Migräne-Attacke wird eine Initialdosis von 50 mg empfohlen. Tritt nach zwei Stunden keine ausreichende Wirkung ein, können weitere 50 mg eingenommen werden. Falls erforderlich, können weitere Dosen von 50 mg mit einem Intervall von 4 – 6 Stunden bis zu einer Gesamtdosis von 150 mg pro Tag eingenommen werden.
Der Einsatz von Voltaren rapid bei Migräne-Attacken bei Jugendlichen (unter 18 Jahren) wurde nicht untersucht.

Weitere Indikationen (z.B. schmerzhafte postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände):

Die empfohlene Initialdosis beträgt 100 – 150 mg täglich. In leichteren Fällen sowie bei Jugendlichen über 14 Jahren sind in der Regel 50 – 100 mg pro Tag ausreichend.

Ältere Personen (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägung Vorsicht angezeigt: Insbesondere wird empfohlen, bei geschwächten älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4)
Für die Niedrigdosierung bei Erwachsenen steht Voltaren in Form von Filmtabletten zu 25 mg zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren

Voltaren rapid ist für Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren nicht geeignet.
Für die Behandlung von Kindern ab dem vollendeten 9. Lebensjahr steht Voltaren in Form von Filmtabletten zu 25 mg zur Verfügung.

Leberfunktionsstörungen

Voltaren ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3. Gegenanzeigen). Da bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine spezifischen Studien durchgeführt wurden, können keine Empfehlungen für eine spezifische Dosisanpassung gegeben

werden. Vorsicht ist geboten, wenn Voltaren bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4)

Nierenfunktionsstörungen

Voltaren ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3. Gegenanzeigen). Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine spezifischen Studien durchgeführt wurden, können keine Empfehlungen für eine spezifische Dosisanpassung gegeben werden. Vorsicht ist geboten, wenn Voltaren bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4.).

4.3 Gegenanzeigen

Voltaren rapid darf nicht angewendet werden bei:

- Bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4)
- Hämatologischen Erkrankungen (z.B: Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese)
- Bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung
- Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen
- Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese)
- Gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR
- Zerebrovaskulärer Blutung
- Akuten starken Blutungen
- Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr, da eine körpergewichtsbezogene Dosierung mit Voltaren rapid nicht möglich ist. Für diese Personengruppen steht Diclofenac in anderen Darreichungsformen zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2 bzw. Gebrauchsinformation und Kardiovaskuläre Effekte weiter unten).

Schnellfreisetzende orale Darreichungsformen von Diclofenac wie Voltaren rapid können eine erhöhte Magenunverträglichkeit aufweisen, eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist daher erforderlich. Die maximale Anwendungsdauer von 2 Wochen soll nicht überschritten werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit systemischen NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer soll aufgrund fehlender Nachweise eines synergistischen Nutzens und der Möglichkeit von additiven Nebenwirkungen vermieden werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Warnhinweise

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten.

Voltaren rapid soll abgesetzt werden, wenn erste Anzeichen für Hautausschlag, Läsionen der Schleimhäute oder andere Anzeichen von Überreaktionen auftreten.

Wie mit anderen NSAR kann es in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, kommen, ohne dass die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit Diclofenac behandelt worden waren.

Wie auch andere NSAR kann Voltaren rapid aufgrund seines pharmakodynamischen Profils die Anzeichen und Symptome für eine Infektion maskieren.

Vorsichtsmaßnahmen

Bei älteren Patienten ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägungen Vorsicht angezeigt. Insbesondere wird empfohlen bei geschwächten, älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden.

Vorbestehendes Asthma:
Bei Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (sog. Nasenpolypen), chronischen, die Atemwege verengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders verbunden mit heuschnupfenartigen Symptomen) leiden, sind Reaktionen auf NSAR, wie verstärktes Asthma (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Nesselsucht (Urtikaria) häufiger als bei anderen Patienten. Daher ist bei solchen Patienten besondere Vorsicht angezeigt (Notfallbereitschaft). Das Gleiche gilt auch für Patienten, die auf andere Stoffe überempfindlich (allergisch) reagieren, z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.
Gastrointestinale Effekte:
Wie mit allen NSAR ist bei der Verschreibung von Diclofenac an Patienten mit Symptomen die gastrointestinale Störungen vermuten lassen oder mit einer Anamnese mit Hinweisen auf Magen- oder Darmulzeration, Blutung oder Perforation besondere Vorsicht und spezielle Überwachung geboten (siehe Abschnitt 4.3).
Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR, einschließlich Diclofenac, berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.
Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und weiterführen. Ältere Patienten zeigen eine größere Häufigkeit an Nebenwirkungen unter NSAR, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforation, die letal ausgehen können.
Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).
Patienten mit einer Krankengeschichte mit gastrointestinalen Beschwerden, vor allem ältere Patienten, sollen alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (vor allem gastrointestinale Blutungen) ihrem Arzt melden. Vorsicht wird auch bei Patienten empfohlen, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für eine gastrointestinale Ulzeration oder Blutung erhöhen könnten, wie etwa systemische Kortikosteroide, Antikoagulantien (wie z.B. Warfarin), Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).
Falls bei Patienten unter Behandlung mit Diclofenac eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.
NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte:
Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.
Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3 zu Gegenanzeigen).
Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) für kardiovaskuläre Ereignisse sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.
Dies gilt insbesondere, wenn die Behandlung über mehr als 4 Wochen andauert. Die Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von arteriothrombotischen Ereignissen wachsam sein(z.B. Brustschmerz, Kurzatmigkeit, Schwäche, undeutliches Sprechen), welche ohne Vorwarnungen auftreten können. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn ein solcher Fall eintritt.
Hepatische Effekte:
Patienten mit Leberfunktionsstörungen erfordern eine sorgfältige ärztliche Überwachung, da sich ihr Zustand verschlechtern könnte.
Wie bei anderen NSAR, einschließlich Diclofenac, können sich die Werte von einem oder mehreren

Leberenzymen erhöhen. Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei einer länger andauernden Behandlung mit Voltaren rapid eine regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion angezeigt. Voltaren rapid sollte abgesetzt werden, wenn eine Beeinträchtigung der Leberfunktion anhält oder sich verschlechtert, wenn klinische Anzeichen für eine Lebererkrankung festgestellt werden oder wenn andere Erscheinungsformen auftreten (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag). Eine Hepatitis kann ohne vorausgehende Symptome auftreten.
Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Voltaren rapid bei Patienten mit einer hepatischen Porphyrie, da ein Anfall ausgelöst werden kann.

Renale Effekte:

Bei der Anwendung von NSAR, einschließlich Diclofenac, wurde über Flüssigkeitsretention und Ödeme berichtet. Daher ist für folgende Patienten besondere Vorsicht angezeigt.
Patienten mit einer eingeschränkten Herz- oder Nierenfunktion, Patienten mit einer Vorgeschichte von Bluthochdruck, ältere Patienten, Patienten, die eine begleitende Behandlung mit Diuretika oder Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion signifikant beeinflussen, Patienten mit einer wesentlichen Verringerung des extrazellulären Volumens aufgrund verschiedenere Ursachen, z.B. vor oder nach einer größeren Operation.
Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei diesen Fällen eine Bestimmung der Nierenfunktion angezeigt. Eine Unterbrechung der Therapie führt normalerweise zu einer Wiederherstellung des Zustands vor der Behandlung.

Hämatologische Effekte:

Der Gebrauch von Voltaren rapid wird nur für die Kurzzeitanwendung empfohlen. Im Fall einer längeren Anwendung wird wie bei allen NSAR eine Überwachung des Blutbildes empfohlen.
Wie mit anderen NSAR kann bei Behandlung mit Voltaren rapid eine temporäre Hemmung der Plättchen-Aggregation auftreten. Patienten mit einer Beeinträchtigung der Hämostase sollten sorgfältig überwacht werden.

Hautreaktionen:

Sehr selten wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer Epidermalnekrolyse berichtet (siehe Abs. 4.8). Offensichtlich besitzen Patienten in der frühen Behandlungsphase das höchste Risiko für diese Reaktionen. Voltaren sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautverletzungen und anderen Hinweisen auf eine Überempfindlichkeit abgesetzt werden.
Wie mit anderen NSAR kann es in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, kommen, ohne dass die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit Diclofenac behandelt worden waren.

Allgemeine Hinweise

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften kann Diclofenac - wie auch andere NSAR - die Symptome einer Infektion (z.B. Fieber, Schmerzen) verschleiern. Die Patienten sollten darüber informiert werden, bei Weiterbestehen oder Verschlimmerung von Schmerzen oder anderer Entzündungszeichen wie z.B. bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens sowie beim Auftreten von Fieber unter der Therapie, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

Analgetikainduzierter Kopfschmerz

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Nierenschäden

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Saccharose-Unverträglichkeit

Voltaren rapid 50 mg Dragees enthalten 67,36 mg Saccharose pro überzogener Tablette und sind daher bei Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz nicht zu empfehlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die folgenden Wechselwirkungen wurden berichtet (einschließlich solcher, die mit Voltaren rapid Dragees und/oder anderen Darreichungsformen von Voltaren beschrieben wurden):

Starke CYP2C9-Hemmer

Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac gleichzeitig mit starken CYP2C9-Hemmern (wie z.B. Sulfinpyrazon und Voriconazol) verordnet wird; dies könnte zu einer signifikanten Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen und der Diclofenac-Exposition führen aufgrund einer Hemmung der Metabolisierung von Diclofenac.

Lithium/Digoxin/Phenytoin
Bei gleichzeitiger Anwendung kann Diclofenac den Plasmaspiegel von Lithium, Digoxin oder Phenytoin erhöhen. Die Kontrolle der Serumspiegel wird daher empfohlen.
Diuretika/Antihypertensiva
Wie andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) kann Diclofenac bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika oder Antihypertensiva (z.B. Betablocker, ACE-Hemmer) die antihypertensive Wirkung abschwächen. Deshalb sollte die Kombination mit Vorsicht erfolgen und die Patienten, insbesondere ältere Patienten, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen. Patienten sollten entsprechend hydriert werden und die Nierenfunktion sollte nach Initiierung einer Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, wobei dies aufgrund des erhöhten Risikos einer Nephrotoxizität insbesondere für Diuretika und ACE-Hemmer gilt.
Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen
Eine begleitende Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim kann mit erhöhten Serumkaliumwerten verbunden sein; diese Werte sollten daher häufig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Andere NSAR und Kortikoide
Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac mit Kortikoiden oder anderen NSAR erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Begleitmedikation mit Acetylsalicylsäure führt zu einer Erniedrigung der Konzentration von Diclofenac im Serum.
Methotrexat
Diclofenac kann die tubuläre renale Clearance von Methotrexat hemmen, wodurch es zu einem Anstieg der Methotrexat-Spiegel kommt. Vorsicht ist angezeigt, wenn NSAR, einschließlich Diclofenac, weniger als 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat angewandt werden, weil die Konzentration von Methotrexat im Blut ansteigen und damit seine toxische Wirkung zunehmen kann.
Ciclosporin
Die Wirkung von nicht NSAR auf die renalen Prostaglandine der Niere kann die Nephrotoxizität von Ciclosporin erhöhen. Deshalb sollte Dioclofenac in niedrigeren Dosen verabreicht werden als bei Patienten, die kein Ciclosporin erhalten.
Chinolon-Antibiotika
Vereinzelt wurde über Krämpfe berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und NSAR zurückzuführen waren.
Colestipol und Cholestyramin
Diese Substanzen können eine verzögerte oder verminderte Absorption von Diclofenac verursachen. Daher wird empfohlen, Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme von Colestipol/Cholestyramin einzunehmen.
Antikoagulanzien und Thrombozyten-Aggregationshemmer
Die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel mit Diclofenac kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen (siehe Abschnitt 4.4).
Obwohl klinische Untersuchungen keine Anhaltspunkte dafür geben, dass Diclofenac die Wirkung blutgerinnungshemmender Mittel beeinflusst, liegen vereinzelte Berichte über ein erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und blutgerinnungshemmenden Mitteln vor.
Deshalb wird empfohlen, solche Patienten sorgfältig zu überwachen (Kontrolle des Gerinnungsstatus).
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)
Die gleichzeitige Einnahme von systemischen NSAR, einschließlich Diclofenac, zusammen mit SSRI kann das Risiko gastrointestinaler Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
Antidiabetika
Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac gleichzeitig mit oralen Antidiabetika verabreicht werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Vereinzelt wurde jedoch über hypo- und hyperglykämische Reaktionen nach Gabe von Diclofenac berichtet, die eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung nötig machten. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.
Probenecid/Sulfinpyrazon
Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Diclofenac verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für eine

kardiovaskuläre Missbildung stieg von weniger als 1% auf etwa 1,5% an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.
Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-hemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.
Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon sollte Diclofenac nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.
Während des dritten Schwangerschaftstrimenon können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

– ***den Fetus folgenden Risiken aussetzen:***
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
– ***die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:***
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

Stillzeit

Wie andere NSAR tritt Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Um unerwünschte Auswirkungen auf den Säugling auszuschließen, darf Diclofenac in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Wie auch andere NSARs kann die Anwendung von Voltaren rapid die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Bei Frauen die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder sich einer Untersuchung auf mögliche Unfruchtbarkeit unterziehen, sollte ein Absetzen von Voltaren rapid in Erwägung gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten mit Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Schwindel, Vertigo, Schläfrigkeit oder anderen zentralnervösen Störungen unter Voltaren rapid dürfen keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulcera, Perforationen, oder gastrointestinale Blutungen – manchmal auch tödlich, besonders bei älteren Personen – kommen vor. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Opstipation, Dyspepsie, abdominelle Schmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurden nach der Anwendung von NSARs beschrieben (siehe auch Abschnitt 4.4). Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.
Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.
Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 zu Gegenanzeigen sowie Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Spontanmeldungen oder Literaturberichten sind unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt und entsprechend der Häufigkeit gereiht. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt, die häufigste zuerst, wobei bei der Bewertung von Nebenwirkungen die folgenden Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt werden:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen umfassen Nebenwirkungen, die mit Diclofenac Tabletten und/oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac bei kurzfristiger oder längerfristiger Anwendung berichtet wurden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (hämolytische und aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).
Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.
Bei Langzeittherapie sollte daher das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken

Gelegentlich: Urticaria

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem (einschl. Gesichtsödem), Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Angstgefühle, Alpträume, Reizbarkeit, psychotische Störungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Erregung

Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Parästhesie, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Zittern, Störungen der Geschmacksempfindungen, zerebrovaskuläre Ereignisse
Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Bewusstseinstrübung. Prädisponiert scheinen PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematodes, Mischkollagenosen) zu sein.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:

Häufig: Schwindel

Selten: Vorübergehende Hörstörungen, Tinnitus

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Myokardinfarkt, Herzversagen, Palpitationen, Brustschmerz, Ödeme

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Asthma (einschließlich Dyspnoe)

Sehr selten: Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, geringfügige Blutverluste

Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Blähungen, Inappetenz

Selten: Gastritis, gastrointestinale Blutung, Haematemesis, Melaena, blutiger Durchfall, gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)

Sehr selten: Pankreatitis, Colitis (einschließlich blutende Dickdarmentzündungen und Verstärkung von ulzerativen Dickdarmentzündungen oder Morbus Crohn), Obstipation, Stomatitis, Glossitis, Läsionen der Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen (bei oralen DF)

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen)

Gelegentlich: Hepatitis, Gelbsucht, Leberschäden verschiedenen Schweregrades

Sehr selten: Fulminant verlaufende Hepatitis (auch ohne Prodomalsymptome), hepatische Nekrose, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hautausschlag

Selten: Urtikaria

Sehr selten: Bullöse Dermatitis, Ekzeme, Erytheme, schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom, exfoliative Dermatitis), Alopezie, Photosensibilisierung, (allergische) Purpura, Pruritus

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr selten: ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz)
Sehr selten: Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie, tubulointerstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Selten: Ödeme
Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Eine Metaanalyse und pharmakoepidemiologische Daten deuten auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für arteriothrombotische Ereignisse (wie z.B. Myokardinfarkt) hin, in Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hoher Dosierung (150 mg/Tag) und während einer Daueranwendung (siehe Abschnitt 4.4.)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome:
Ein typisches klinisches Erscheinungsbild einer Überdosierung von Diclofenac ist nicht bekannt. Eine Überdosierung kann zu Symptomen wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, gastrointestinale Blutung, Diarrhoe, Schwindel, Tinnitus oder Krampfanfällen führen. Im Falle einer starken Vergiftung sind auch akute Niereninsuffizienz und Leberschäden, sowie Hypotension, Atemdepression und Zyanose möglich.

Behandlung:
Die Behandlung akuter Vergiftungen mit NSARs, einschließlich Diclofenac, ist im Wesentlichen unterstützend und symptomatisch. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Unterstützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung sollten im Falle von Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krampfanfällen, gastrointestinalen Beschwerden und Atemdepression eingesetzt werden.
Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung und der extensiven Metabolisierung von NSARs höchstwahrscheinlich bei der Elimination von NSARs, einschließlich Diclofenac, nicht zielführend.
Die Gabe von Aktivkohle kann nach der Einnahme einer potenziell toxischen Überdosis in Erwägung gezogen werden sowie Magenentleerung nach einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen
ATC-Code: M01A B05
Diclofenac ist eine nichtsteroidale Wirksubstanz mit antirheumatischer, antiphlogistischer, analgetischer sowie antipyretischer Eigenschaft, vorwiegend durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese. In hohen Dosen (200 mg) wird vorübergehend die experimentell ausgelöste Thrombozytenaggregation gehemmt.
Voltaren rapid Dragees sind aufgrund des raschen Wirkungseintrittes besonders geeignet zur Behandlung akuter Schmerz- und Entzündungszustände.
Klinische Studien haben auch gezeigt, dass die Wirksubstanz bei primärer Dysmenorrhoe den Schmerz lindern und das Ausmaß der Blutung reduzieren kann.
Es konnte auch gezeigt werden, dass Diclofenac bei Migräneanfällen den Kopfschmerz effektiv lindern und die Begleitsymptome Übelkeit und Erbrechen verbessern kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:
Diclofenac wird aus den Dragees rasch und vollständig resorbiert. Die Resorption beginnt unmittelbar nach der Verabreichung, und die resorbierte Menge entspricht der aus einer gleichwertigen Dosis Diclofenac-Natrium in Form von magensaftresistenten Filmtabletten resorbierten Menge. Durchschnittliche maximale Plasmakonzentrationen von 3,8 μmol/l werden innerhalb von 20 – 60 Minuten nach Verabreichung der Dragees zu 50 mg erreicht. Die Einnahme mit einer Mahlzeit hat

keinen Einfluss auf die Menge des resorbierten Diclofenac.
Zwischen der resorbierten und der verabreichten Menge besteht eine lineare Beziehung.
Der Wirkstoff wird während der ersten Leberpassage (= First -pass-Effekt) etwa zur Hälfte metabolisiert, was eine unterschiedliche Verfügbarkeit bei oraler und rektaler gegenüber der parenteralen Gabe zufolge hat.
Bei wiederholter Verabreichung ändert sich die Kinetik nicht. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle kommt es zu keiner Kumulation.

Verteilung:

Proteinbindung: 99,7%, hauptsächlich an Albumin. Das apparente Verteilungsvolumen lässt sich berechnen und beträgt demnach 0,12 – 0,17 l/kg.
Diclofenac dringt in die Synovialflüssigkeit ein. Dort werden die Höchstkonzentrationen 2 – 4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen gemessen. Die apparente Halbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt 3 – 6 Stunden. Bereits 2 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration liegt die Konzentration des Wirkstoffes in der Synovialflüssigkeit höher als im Plasma und bleibt bis zu 11 Stunden lang höher.
Diclofenac wurde in geringen Konzentrationen in der Muttermilch einer stillenden Mutter festgestellt. Die von einem gestillten Säugling aufgenommen Menge entspricht schätzungsweise einer Dosis von 0,03 mg/kg/ Tag.

Biotransformation:

Die Biotransformation von Diclofenac erfolgt teilweise durch Glucuronidierung des intakten Moleküls, aber vorwiegend durch einfache und mehrfache Hydroxylierung und Methoxylierung. Dadurch entstehen mehrere phenolische Metaboliten, die dann weitgehend an Glucuronsäure konjugiert werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind, wenn auch wesentlich weniger als Diclofenac, pharmakologisch wirksam.

Elimination:

Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance von 263 ± 56 ml/ min (Mittelwert ±SD). Die terminale Halbwertszeit beträgt 1 – 2 Stunden. Auch vier der Metaboliten, darunter die beiden aktiven Metaboliten, haben eine kurze Halbwertszeit von 1 – 3 Stunden. Eine wesentlich längere Halbwertszeit hat der praktisch inaktive Metabolit 3'-Hydroxy-4'-Methoxy-diclofenac.
Etwa 60% der applizierten Dosis werden im Urin ausgeschieden, und zwar als Glucuronid des intakten Moleküls und in Form von Metaboliten, die ebenfalls überwiegend an Glucuronsäure konjugiert sind. Weniger als 1% wird in unveränderter Form ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird in Form von Metaboliten über die Galle in den Faeces ausgeschieden.
Resorption, Metabolismus und Ausscheidung sind altersunabhängig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien mit Diclofenac zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Betreffend chronische Toxizität liegen Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies vor. Nur im toxischen Dosisbereich traten Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt und Veränderungen im Blutbild auf.
Diclofenac hatte keinen Einfluss auf die Fertilität der Elterntiere (Ratten) oder die prä-, peri- und postnatale Entwicklung der Jungtiere.
Die Gabe von NSAR (einschließlich Diclofenac hemmte bei Kaninchen die Ovulation, bei Ratten die Implantation und die Plazentabildung und führte bei trächtigen Ratten zu einem frühzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. Für die Muttertiere toxische Dosen von Diclofenac waren bei Ratten mit Dystokie, verlängerter Trächtigkeit, vermindertem fötalen Überleben und Verzögerung des intrauterinen Wachstums verbunden. Die geringfügigen Wirkungen von Diclofenac auf die Reproduktionsparameter und die Geburt sowie die Verengung des Ductus arteriosus Botalli in utero sind pharmakologische Folgen dieser Klasse der Prostaglandinsynthesehemmer.
An Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. In verschiedenen Untersuchungen wurden weder in vitro noch in vivo mutagene Wirkungen gefunden, und Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben kein karzinogenes Potential.
In Konzentrationen, die den beim Menschen im Plasma oder in Synovialflüssigkeit erreichten Werten entsprechen, verursacht Diclofenac-Natrium in vitro (Kaninchenzellen) keine Unterdrückung der Biosynthese von Proteoglykanen im Knorpel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Drageekern: Magnesiumstearat, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium, Maisstärke, Calciumphosphat,

Drageeüberzug: mikrokristalline Cellulose, Polyethylenglycol 8000, rotes Eisenoxid (E172), Titandioxid (E171), Povidon, Talk,
Politur: Polyethylenglycol 8000, Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PE/PVDC-Aluminium zu 10 Stück, Umkarton aus Papier

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH, Wien.

8. Zulassungsnummer

1–19098

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. September 1990 / 19. Dezember 2013

10. Stand der Information

Juni 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.