1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voltaren Dolo 25 mg
überzogene Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 25 mg Diclofenac-Kalium

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Saccharose 45,42 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
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).

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren zu Beginn 1 überzogene Tablette, danach je nach Bedarf 1 überzogene Tablette alle 4 bis 6 Stunden ein. Dabei darf jedoch die Höchstmenge von 3 überzogenen Tabletten (entspr. 75 mg Diclofenac-Kalium) innerhalb von 24 Stunden nicht überschritten werden.

Voltaren Dolo soll nur kurzfristig angewendet werden.
Ohne Rücksprache mit dem Arzt beträgt die Anwendungsdauer bei leichten bis mäßig starken Schmerzen 4 Tage.

Art der Anwendung
Die überzogenen Tabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Um die bestmögliche Wirksamkeit zu erzielen, sollten die überzogenen Tabletten vor dem Essen eingenommen werden.
Nur zur oralen Einnahme.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren
Die Anwendung von Voltaren Dolo bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren wird nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei ungeklärten Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen.
- Bestehende gastrale oder intestinale Ulzera, Blutungen oder Perforation.
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- Letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR ≤ 29 mL/min/1.73 m^2).
- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung.
- Wie andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ist Diclofenac auch bei Patienten kontraindiziert, bei denen die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Asthmaanfälle, Urtikaria, Angioödeme oder akute Rhinitis ausgelöst hat.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Voltaren Dolo sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- bei angeborenen Störungen des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease).

Im Allgemeinen
Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und Gastrointestinale und Kardiovaskuläre Wirkungen weiter unten).

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit systemischen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte aufgrund fehlender Nachweise eines synergistischen Nutzens und der Möglichkeit von zusätzlichen Nebenwirkungen vermieden werden.

Bei älteren Personen ist basierend auf grundsätzlichen medizinischen Überlegungen Vorsicht geboten. Insbesondere wird empfohlen, dass bei gebrechlichen älteren Patienten bzw. bei älteren Patienten mit niedrigem Körpergewicht die niedrigste wirksame Dosis angewendet wird.

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen, in seltenen Fällen auch bei Anwendung von Diclofenac ohne frühere Exposition gegenüber dem Arzneimittel auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstelligwerden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Wie andere NSAR kann Diclofenac aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren.

Bei längerem Gebrauch kann jede Art von Arzneimittel gegen Kopfschmerzen zu einer Verschlimmerung der Schmerzen führen. Ist dies der Fall oder wird das vermutet, ist medizinischer Rat einzuholen und die Behandlung abzubrechen. Bei Patienten, die trotz (oder aufgrund) der regelmäßigen Anwendung von Schmerzmitteln häufig oder täglich unter Kopfschmerzen leiden, muss an die Diagnose „Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch" gedacht werden.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Einnahme von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Gastrointestinale Wirkungen
Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR, einschließlich Diclofenac, berichtet. Sie können mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. Diese Ereignisse haben bei älteren Menschen allgemein schwerwiegendere Folgen. Wenn es bei Patienten unter der Behandlung mit Diclofenac zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist das Arzneimittel abzusetzen.
Wie bei allen NSAR, einschließlich Diclofenac, ist eine engmaschige medizinische Überwachung unbedingt erforderlich und besondere Vorsicht geboten bei der Verschreibung von Diclofenac bei Patienten mit Symptomen, die auf Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hinweisen oder die eine Anamnese haben, die auf gastrale oder intestinale Ulzerationen, Blutungen oder Perforationen hinweist (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung ist höher mit steigender NSAR-Dosis und bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation. Bei älteren Patienten treten häufiger Nebenwirkungen nach Anwendung von NSAR auf, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die tödlich verlaufen können.
Um das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation, und bei älteren Patienten zu verringern, sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen und weitergeführt werden.
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, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutung) melden. Vorsicht ist angeraten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. systemische Corticosteroide, Antikoagulanzien, Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe Abschnitt 4.5).
Patienten mit Colitis Ulcerosa oder Morbus Crohn sind ebenfalls engmaschig medizinisch zu überwachen, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomosenleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen
Vorsicht (Absprache mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Bluthochdruck und/oder Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) geboten, da Flüssigkeitseinlagerung, Bluthochdruck und Ödeme im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet wurden.

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.

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.

Patienten sollten auf Zeichen und Symptome arterieller thrombotischer Ereignisse achten (z. B. Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Schwäche, verwaschene Sprache), welche ohne Warnsignale auftreten können. Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten solcher Ereignisse sofort einen Arzt aufzusuchen.

Hepatische Wirkungen
Engmaschige medizinische Kontrolluntersuchungen sind bei Verschreibung von Diclofenac an Patienten mit Leberfunktionsstörungen erforderlich, da sich ihr Zustand verschlechtern könnte.
Wie bei anderen NSAR, einschließlich Diclofenac, können sich die Werte eines oder mehrerer Leberenzyme erhöhen. Bei längerer Behandlung mit Diclofenac ist als Vorsichtsmaßnahme eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion indiziert. Diclofenac sollte abgesetzt werden, wenn eine Beeinträchtigung der Leberfunktion anhält oder sich verschlechtert, wenn klinische Anzeichen oder Symptome für eine Lebererkrankung festgestellt werden oder wenn andere Erscheinungsformen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag). Eine Hepatitis kann bei Einnahme von Diclofenac ohne Prodromalsymptome auftreten.
Vorsicht ist geboten bei Einsatz von Diclofenac bei Patienten mit hepatischer Porphyrie, da dies einen Anfall auslösen kann.

Renale Wirkungen
Da eine Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, berichtet wurden, ist für folgende Patienten besondere Vorsicht angezeigt:
Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, ältere Patienten, Patienten unter Begleittherapie mit Diuretika oder Arzneimitteln mit wesentlichen Auswirkungen auf die Nierenfunktion, sowie bei Patienten mit erheblicher extrazellulärer Volumendepletion aus jeglichem Grund, wie z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3).
Die Überwachung der Nierenfunktion wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, wenn Diclofenac bei solchen Fällen eingesetzt wird. Ein Absetzen der Therapie führt normalerweise zu einer Wiederherstellung des Zustandes vor der Behandlung.

Bei länger dauernder Anwendung von Diclofenac ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion erforderlich.

Hautreaktionen
Unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, 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 Mehrheit der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Diclofenac abgesetzt werden.

Hämatologische Wirkungen
Bei längerer Behandlung mit Diclofenac wird - wie bei anderen NSAR - eine Überwachung des Blutbildes empfohlen.
Wie andere NSAR kann Diclofenac vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten sorgfältig überwacht werden.

Respiratorische Effekte (vorbestehendes Asthma)
Bei Patienten mit Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (d.h. Nasenpolypen), chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Infektionen des Respirationstrakts (insbesondere in Verbindung mit allergischen rhinitisartigen Symptomen) treten Reaktionen auf NSAR, wie Asthmaexazerbationen (sogenannte Analgetika-Intoleranz / Analgetika-Asthma), Angioödem oder Urtikaria häufiger als bei anderen Patienten auf. Bei diesen Patienten wird zur besonderen Vorsicht geraten (Notfallbereitschaft). Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Stoffe überempfindlich reagieren, z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Urtikaria.

Voltaren Dolo enthält Saccharose.
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Voltaren Dolo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro überzogener Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen umfassen auch solche, die in hohen Dosen und/oder bei anderen Darreichungsformen von Diclofenac beobachtet wurden.

Digoxin, Phenytoin, Lithium: Die gleichzeitige Anwendung von Voltaren Dolo und Digoxin, Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (von 4 Tagen bei leichten bis mäßig starken Schmerzen) in der Regel nicht erforderlich.

Diuretika und Antihypertensiva: Wie andere NSAR kann Diclofenac bei gleichzeitiger Anwendung mit Diuretika oder Antihypertensiva (z. B. Betablocker, ACE-Hemmer) die antihypertensive Wirkung abschwächen. Deshalb sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten, insbesondere ältere Patienten, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen. Patienten sollten entsprechend hydratisiert werden und die Kontrolle der Nierenfunktion nach Initiierung einer Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Diuretika und ACE-Hemmern aufgrund des erhöhten Risikos einer Nephrotoxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Andere NSAR und Corticosteroide: Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac mit anderen systemischen NSAR oder Corticosteroiden kann die Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien und Thrombozytenaggregationshemmer: Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzien beeinflusst, es gibt jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzien erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Die gleichzeitige Anwendung von systemischen NSAR, einschließlich Diclofenac, und 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 berichtet, die während der Behandlung mit Diclofenac eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung nötig machten. Aus diesem Grund wird bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle der Blutzuckerwerte als Vorsichtsmaßnahme empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und Metformin wurde insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auch vereinzelt über metabolische Azidose berichtet.

Methotrexat: Diclofenac kann die tubuläre renale Clearance von Methotrexat hemmen und dadurch den Methotrexatspiegel erhöhen. Vorsicht ist angeraten, wenn NSAR, einschließlich Diclofenac, weniger als 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat angewandt werden, weil die Konzentration von Methotrexat im Blut steigen und damit seine Toxizität zunehmen kann.

Ciclosporin: Aufgrund der Wirkung auf die renalen Prostaglandine kann Diclofenac, wie andere NSAR, die Nephrotoxizität von Ciclosporin erhöhen. Deshalb sollte Diclofenac in Dosen verabreicht werden, die niedriger sind als bei Patienten, die kein Ciclosporin erhalten.

Arzneimittel, mit bekannter hyperkalämischer Wirkung: Die gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim könnte in Zusammenhang mit einem erhöhten Kaliumspiegel stehen. Dieser sollte daher häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Chinolon-Antibiotika: Vereinzelt wurde über Krämpfe berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und NSAR zurückzuführen waren.

Colestipol und Colestyramin: Diese Arzneimittel können zu einer verzögerten oder verminderten Resorption von Diclofenac führen. Daher wird empfohlen, Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach Einnahme von Colestipol / Colestyramin zu verabreichen.

Probenecid: Arzneimittel, die Probenecid enthalten, können die Ausscheidung von Diclofenac verzögern.

CYP2C9-Hemmer: Bei der gleichzeitigen Anwendung von Diclofenac mit CYP2C9-Hemmern (wie z. B. Sulfinpyrazon und Voriconazol) ist Vorsicht geboten, da diese Arzneimittel aufgrund der Hemmung des Diclofenac-Metabolismus zu einer signifikanten Erhöhung der maximalen Plasmakonzentration sowie der Exposition gegenüber Diclofenac führen könnten.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln:
Die Einnahme von Voltaren Dolo zu den Mahlzeiten verringert die Resorption von Diclofenac. Es wird deshalb empfohlen, die überzogene Tablette nicht zu oder unmittelbar nach dem Essen einzunehmen.

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 kardiovaskuläre Missbildungen erhöhte sich von unter 1 % auf ungefähr 1,5 %.
Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem 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.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Diclofenac während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Diclofenac bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Diclofenac ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Diclofenac sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.
Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender 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 Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit
Wie andere NSAR geht Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Diclofenac während der Stillzeit nicht angewendet werden, um unerwünschte Wirkungen auf den Säugling zu vermeiden.

Fertilität
Wie andere NSAR kann Diclofenac 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 Diclofenac in Erwägung gezogen werden.

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

Normalerweise treten bei der empfohlenen niedrigen Dosierung und kurzen Behandlungsdauer keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auf.

Patienten, bei denen unter der Einnahme von Diclofenac Sehstörungen, Benommenheit, Schwindel, Somnolenz oder andere Störungen des Zentralnervensystems auftreten, dürfen keine Kraftfahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind entsprechend der Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Gastrointestinal: Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (s. Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.
Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR- Behandlung berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Die folgenden Nebenwirkungen umfassen auch solche, die bei langfristiger Anwendung von höheren Dosen von Diclofenac berichtet wurden.

Bei folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbe-

dingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR. Wenn während der Anwendung von Diclofenac Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Agranulozytose, Anämie (einschließlich hämolytische Anämie und aplastische Anämie), Leukopenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock), Überempfindlichkeit.
Sehr selten: Angioödem (einschließlich Gesichtsödem).

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: Psychotische Erkrankung, Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Albträume, Reizbarkeit.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Erregung, Müdigkeit, Benommenheit.
Selten: Somnolenz.
Sehr selten: Schlaganfall, aseptische Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstrübung - prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematodes, Mischkollagenose) zu sein, Krämpfe, Angstgefühle, Gedächtnisstörung, Tremor, Empfindungsstörung, Dysgeusie (Geschmacksstörungen).

Augenerkrankungen
Sehr selten: Sehstörung, verschwommenes Sehen, Diplopie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Häufig: Vertigo (Schwindel).
Sehr selten: Hörstörung, Tinnitus.

Herzerkrankungen
Gelegentlich:* Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Brustschmerz.
Nicht bekannt: Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen
Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Selten: Asthma (einschließlich Dyspnoe).
Sehr selten: Pneumonitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.
Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerz, Blähungen, verminderter Appetit, gastrointestinale Ulzera (mit oder ohne Blutung oder Perforation).
Selten: Gastrointestinale Blutung, Hämatemesis, hämorrhagische Diarrhö, Teerstuhl, Gastritis.
Sehr selten: Colitis (einschließlich hämorrhagische Colitis und Exazerbation einer Colitis Ulcerosa oder eines Morbus Crohn), Pankreatitis, Ösophaguserkrankung, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Obstipation, Stomatitis (einschließlich ulzerativer Stomatitis), Glossitis.
Nicht bekannt: Ischämische Kolitis.

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Transaminasenerhöhung.
Selten: Hepatitis, Gelbsucht, Leberfunktionsstörung.
Sehr selten: Leberversagen, Fulminante Hepatitis, Lebernekrose.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Exanthem.
Selten: Urtikaria.
Sehr selten: Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, bullöse Dermatitis, Dermatitis exfoliativa, Purpura, Ekzeme, Erytheme, Haarausfall, Photosensibilitätsreaktion, Pruritus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr selten: Akutes Nierenversagen, Papillennekrose, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Hämaturie, Proteinurie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten: Ödeme, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion.

* Die Häufigkeit reflektiert Daten von Langzeitbehandlungen mit einer hohen Dosis (150 mg/Tag).

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).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Ein typisches klinisches Erscheinungsbild nach einer Überdosierung von Diclofenac ist nicht bekannt.
Eine Überdosierung kann Symptome wie Erbrechen, gastrointestinale Blutung, Diarrhö, Schwindel, Benommenheit, Tinnitus oder Krämpfe hervorrufen. Im Falle einer starken Vergiftung sind akutes Nierenversagen und Leberschäden möglich.

Therapeutische Maßnahmen
Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, einschließlich Diclofenac, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Therapie. Diese sollten bei Komplikationen wie Hypotension, Niereninsuffizienz, Krämpfe, gastrointestinalen Beschwerden und Atemdepression erfolgen.

Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion sind für die Elimination von NSAR, einschließlich Diclofenac, wegen ihrer hohen Proteinbindung und extensiven Metabolisierung wahrscheinlich nicht hilfreich.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angebracht oder anhand der Empfehlung der nationalen Giftnotrufzentrale, sofern verfügbar, erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Essigsäurederivate und verwandte Substanzen
ATC-Code: M01AB05

Voltaren Dolo enthält als Wirkstoff Diclofenac-Kalium, ein nichtsteroidales Antirheumatikum mit ausgeprägten analgetischen, antiinflammatorischen und antipyretischen Eigenschaften. Die Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese wird als wesentlicher Wirkmechanismus erachtet. Prostaglandine spielen als Verursacher eine zentrale Rolle bei Entzündungen, Schmerzen und Fieber.

Der Wirkungseintritt von Voltaren Dolo erfolgt rasch, weshalb es besonders zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen und zur Fiebersenkung geeignet ist. Voltaren Dolo wirkt analgetisch und führt schnell zu einer Schmerzlinderung.

In Konzentrationen äquivalent zu den im Menschen erreichten Werten, unterdrückt Diclofenac-Kalium in vitro nicht die Proteoglykan-Biosynthese im Knorpel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Diclofenac wird schnell und vollständig resorbiert. Nach Einnahme einer Einzeldosis von einer 25 mg Filmtablette auf nüchternen Magen wird nach 35 Minuten (mediane tmax) eine mittlere maximale Plasmakonzentration von 591 ng/ml erreicht.

Das Ausmaß der Resorption (AUC) ist linear proportional zur Höhe der Dosis.
Die Resorptionsrate von Diclofenac kann bei Einnahme nach dem Essen im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen verringert sein (geringere C_{max}, längere t_{max}).
Da der Wirkstoff während der ersten Leberpassage („First-pass-Effekt") etwa zur Hälfte metabolisiert wird, ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve nach oraler Gabe etwa halb so groß wie nach einer parenteral verabreichten Dosis in gleicher Höhe.
Bei wiederholter Verabreichung ändert sich die Pharmakokinetik nicht. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle kommt es zu keiner Kumulation.

Verteilung
Diclofenac zeigt aufgrund seiner Eigenschaften (niedriger pKa-Wert, hohe Plasmaproteinbindung, kleines Verteilungsvolumen, hohe Lipophilie, kurze Plasmaeliminationszeit) eine Anreicherung im entzündeten Gewebe.
Die antiphlogistische Wirkung von Diclofenac resultiert aus der Hemmung der Cyclooxygenasen am Wirkort. Zusätzlich verfügt Diclofenac, wie andere Analgetika, über eine zentrale analgetische und antipyretische Wirkung.
Diclofenac ist zu 99,7% an Serumproteine, hauptsächlich Albumin (99,0 - 99,4%) gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,12 bis 0,17 l/kg.
Diclofenac dringt in die Synovialflüssigkeit ein. Dort werden die Höchstkonzentrationen 2 bis 4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen gemessen. Die scheinbare Halbwertszeit für die Elimination aus der Synovialflüssigkeit beträgt 3

bis 6 Stunden. Bereits 2 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration liegt die Konzentration des Wirkstoffs in der Synovialflüssigkeit höher als im Plasma und bleibt bis zu 12 Stunden lang höher.

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, biologisch wirksam.

Elimination
Die systemische Gesamt-Clearance von Diclofenac aus dem Plasma beträgt 263 ± 56 ml/min. Die terminale Halbwertszeit liegt bei 1 bis 2 Stunden. Auch vier der Metaboliten, darunter die beiden aktiven Metaboliten, haben eine kurze Plasmahalbwertszeit von 1 bis 3 Stunden. Eine wesentlich längere Plasmahalbwertszeit hat der praktisch inaktive fünfte Metabolit 3'-Hydroxy-4'-Methoxy-Diclofenac.
Etwa 60% der applizierten Dosis werden im Urin ausgeschieden, und zwar als Glucuronidkonjugat 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.

Besonderheiten bei bestimmten Patientengruppen
Es wurden keine relevanten altersabhängigen Unterschiede bezüglich Resorption, Metabolismus oder Ausscheidung des Arzneimittels festgestellt.
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann bei Anwendung des üblichen Dosierungsschemas aus der Kinetik nach Einzelgabe keine Kumulation des unveränderten Wirkstoffs abgeleitet werden. Bei einer Kreatinin-Clearance von unter 10 ml/min sind die Plasmaspiegel der Hydroxy-Metaboliten im Steady State etwa 4-mal höher als bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion. Die Metaboliten werden jedoch letztendlich über die Galle ausgeschieden.

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis oder nicht dekompensierter Zirrhose (ohne Störung der Synthesekapazität) sind Kinetik und Metabolismus von Diclofenac genauso wie bei Patienten ohne Lebererkrankung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschriebenen Gefahren hinausgehen. Die chronische Toxizität von Diclofenac zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt. In einer 2-Jahres-Toxizitätsstudie wurde bei Diclofenac-behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme der Häufigkeit von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität führte Diclofenac zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu einer Beeinträchtigung der Implantation und der frühen Embryonalentwicklung bei der Ratte. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorganges wurden durch Diclofenac verlängert. Das embryotoxische Potenzial von Diclofenac wurde an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsverzögerung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Auf Basis der verfügbaren Daten wird Diclofenac als nicht teratogen eingestuft. Dosen unterhalb der maternal-toxischen Schwelle hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tricalciumphosphat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), mikrokristalline Cellulose, Eisen(III)-oxid (E 172), Macrogol (8000), Magnesiumstearat, Maisstärke, Povidon (K 30), Saccharose, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C aufbewahren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blister

Packungsgrößen:
10 überzogene Tabletten
20 überzogene Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Haleon Germany GmbH
80258 München
Tel.: 0800 664 5626
E-Mail: mystory.de@haleon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

43151.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.07.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.03.2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

A 80-0