

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Voltaren® 25 mg Zäpfchen
 Voltaren® 50 mg Zäpfchen
 Voltaren® 100 mg Zäpfchen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Voltaren 25 mg Zäpfchen
 1 Zäpfchen enthält 25 mg Diclofenac-Natrium.

Voltaren 50 mg Zäpfchen
 1 Zäpfchen enthält 50 mg Diclofenac-Natrium.

Voltaren 100 mg Zäpfchen
 1 Zäpfchen enthält 100 mg Diclofenac-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Zäpfchen

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall);
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit);
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen;
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen;
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen;
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen.

Voltaren 25 mg Zäpfchen zusätzlich:
 Symptomatische Kurzzeitbehandlung (bei Kindern und Jugendlichen) bei:

- Schmerzen im Zusammenhang mit entzündlichen Infektionen des Ohrs, der Nase oder des Halses, z.B. Pharyngotonsillitis, Otitis (HNO). Die zugrundeliegende Erkrankung sollte gemäß allgemeinen therapeutischen Prinzipien, soweit erforderlich, mittels antiinfektiver Basistherapie behandelt werden. Fieber ohne Entzündung stellt keine Indikation dar.
- akuten Schmerzen nach kleineren Operationen.

Voltaren 100 mg zusätzlich:
 Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- schmerzhafter Regelblutung (Dysmenorrhö ohne Organbefund);
- Schmerzen bei akuter und subakuter Adnexitis (als Grundbehandlung ist im Allgemeinen eine antibiotische Therapie angezeigt);
- Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall oder entzündlichem peritumoralem Ödem.

Hinweis zur Anwendung nach Operationen
 Die Anwendung von Voltaren nach Operationen ist nur bei Patienten angezeigt, bei

denen vor der Operation keine erhöhte Blutungsneigung, eingeschränkte Nierenfunktion oder Hinweise auf Magen- und Darmgeschwüre in der Vorgeschichte bestanden. Insbesondere nach größeren chirurgischen Eingriffen mit hohem Blut- und Flüssigkeitsverlust darf die Anwendung erst dann erfolgen, wenn sich die renale Ausscheidung postoperativ normalisiert hat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Voltaren 25 mg

Dosierung
 Diclofenac wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag, verteilt auf 2–3 Einzelgaben.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 9 Jahren oder älter (mindestens 35 kg Körpergewicht) und Jugendliche sollten, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, eine tägliche Dosis von bis zu 2 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 3 Einzelgaben, erhalten.

Falls sich die Symptome verschlechtern, wird dem Patienten/den Eltern geraten, einen Arzt aufzusuchen.

Zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen bei Kindern liegt zur Dosierung kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor.

Alter:	Einzel-dosis Voltaren 25 mg Zäpfchen	Tages-gesamtdosis Voltaren 25 mg Zäpfchen
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1–2 Zäpfchen (entsprechend 25–50 mg Diclofenac-Natrium)	2–6 Zäpfchen (entsprechend 50–150 mg Diclofenac-Natrium)

Voltaren 50 mg

Dosierung
 Diclofenac wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag, verteilt auf 1–3 Einzelgaben.

Alter:	Einzel-dosis Voltaren 50 mg Zäpfchen	Tages-gesamtdosis Voltaren 50 mg Zäpfchen
Erwachsene	1 Zäpfchen (entsprechend 50 mg Diclofenac-Natrium)	1–3 Zäpfchen (entsprechend 50–150 mg Diclofenac-Natrium)

Voltaren 100 mg

Dosierung
 Diclofenac wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag.

Alter:	Einzel-dosis Voltaren 100 mg Zäpfchen	Tages-gesamtdosis Voltaren 100 mg Zäpfchen
Erwachsene	1 Zäpfchen (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium)	1 Zäpfchen (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium)

Art und Dauer der Anwendung

Voltaren Zäpfchen sollten möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt werden.

Die Zäpfchen nicht über den Mund einnehmen, da sie nur zur rektalen Anwendung gedacht sind.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Anwendung von Voltaren Zäpfchen über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Generell ist für ältere Patienten keine Anpassung der Dosierung notwendig (siehe Abschnitt 4.4). Aus medizinischen Gründen ist Vorsicht angezeigt, besonders bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Voltaren ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Nierenschädigung wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, deshalb können keine Aussagen über eine Dosierungsanpassung gemacht werden. Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion ist Vorsicht geboten, wenn Voltaren eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Voltaren 50 mg Zäpfchen und Voltaren 100 mg Zäpfchen sind für Kinder und Jugendliche wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

4.3 Gegenanzeigen

Voltaren Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei:

- einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) oder andere Medikamente mit prostaglandinsynthesehemmender Wirkung Asthma, Angioödem, Hautreaktionen oder

Rhinitis, also von NSARs induzierte Kreuzreaktionen, auslösen können;

- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR;
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4);
- schweren Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6);
- Proktitis;
- bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung.

Voltaren 50 mg Zäpfchen und Voltaren 100 mg Zäpfchen dürfen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Voltaren Zäpfchen in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden, da es keine Hinweise für einen synergistischen Nutzen gibt und sich die Nebenwirkungen möglicherweise verstärken.

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).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, dass bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste noch wirksame Dosis eingesetzt wird.

Gastrointestinale Wirkungen

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.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

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 Ereignis-

se 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.

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 Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale und systemische Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Voltaren Zäpfchen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR, einschließlich Diclofenac, 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 Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA I) in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, 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).

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.

Die Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen schwerer arteriothrombotischer Ereignisse wachsam sein (z. B. Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit, Schwäche, undeutliche Sprache). Diese können ohne Warnsymptome auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, im Falle eines solchen Ereignisses sofort einen Arzt zu kontaktieren.

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 Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat aufraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollten Voltaren Zäpfchen abgesetzt werden.

Hepatische Wirkungen

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 oder wiederholten Behandlung mit Voltaren (25, 50, 100 mg) Zäpfchen eine regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion angezeigt. Voltaren Zäpfchen sollten sofort 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 bei der Anwendung von Diclofenac ohne vorausgehende Symptome auftreten.

Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Voltaren Zäpfchen bei Patienten mit einer hepatischen Porphyrurie, da ein Anfall ausgelöst werden kann.

Renale Wirkungen

Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, berichtet wurden, ist bei Patienten mit eingeschränkter Herz- und Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, älteren Patienten, Patienten, die auch mit Diuretika und anderen Medikamenten, die die Nierenfunktion signifikant beeinträchtigen können, behandelt werden, und bei Patienten, die an einer erheblichen Verringerung des Extrazellulärraumflüssigkeitsvolumens leiden (z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3)) besondere Vorsicht geboten. Bei solchen Patienten wird eine vorsorgliche Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Nach Abbruch der Therapie folgt gewöhnlich die

Wiederherstellung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

Hämatologische Wirkungen

Bei länger dauernder Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika, einschließlich Voltaren Zäpfchen, wird eine Überwachung des Blutbildes empfohlen. Unter der Therapie mit Voltaren Zäpfchen kann es, wie auch unter anderen NSAR, zu einer vorübergehenden Hemmung der Thrombozytenaggregation kommen. Patienten mit Störungen der Hämostase sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Sonstige Hinweise

Voltaren Zäpfchen sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei eingeschränkter Nierenfunktion;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen (Cave: erhöhte Blutungsneigung bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion);
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Voltaren Zäpfchen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Atemwegserkrankungen

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, geschwollener Nasenschleimhaut (z. B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Infekten des Atmungstraktes (besonders im Zusammenhang mit Symptomen, wie sie bei einer allergischen Rhinitis auftreten) leiden, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria. Deswegen wird empfohlen, bei solchen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (Notfallbereitschaft). Das ist auch sinnvoll bei Patienten, die auf andere Substanzen mit einer allergischen Reaktion, wie z. B. Hautreaktion, Juckreiz oder Urtikaria, reagieren.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten bei der Anwendung von Diclofenac beobachtet. Diese können auch ohne vorhergehende Exposition mit diesem 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. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Voltaren Zäpfchen muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik ent-

sprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

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

Wenn während der Anwendung von Voltaren Zäpfchen 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 antiinfektöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Bei länger dauernder Gabe von Voltaren Zäpfchen ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion erforderlich.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

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, einschließlich Diclofenac, können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anderer NSAR einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit anderen NSAR nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Voltaren Zäpfchen und Digoxin, Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig. Eine Kontrolle der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel wird empfohlen.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden,

vor allem bei älteren Patienten, deren Blutdruck regelmäßig überwacht werden sollte. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden, und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Arzneimittel, die bekanntermaßen Hyperkaliämie auslösen können

Die gleichzeitige Gabe von Voltaren Zäpfchen und kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim kann zu einer Hyperkaliämie führen. Darum sollte der Kalium-Blutspiegel oft kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Glukokortikoide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen, wie z. B. gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Die Gabe von Voltaren Zäpfchen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin und Tacrolimus

Die Wirkung von NSAR auf die renalen Prostaglandine kann die Nephrotoxizität von Ciclosporin und Tacrolimus erhöhen. Daher sollten NSAR bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin oder Tacrolimus in geringeren Dosen verabreicht werden.

Antikoagulanzen, thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

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

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen und gastrointestinaler Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antidiabetika

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Diclofenac zusammen mit oralen Antidiabetika angewendet werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Jedoch gibt es vereinzelt Berichte von hypoglykämischen oder hyperglykämischen Effekten, die Dosisänderungen der Antidiabetika während der Anwendung von Diclofenac erforderlich machten. Deswegen wird bei gleichzeitiger Anwendung vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Probenecid

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

CYP2C9-Inhibitoren

Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Verabreichung von Diclofenac und CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfinpyrazon und Voriconazol). Da der Abbau von Diclofenac gehemmt wird, kann es zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition und der Spitzen-Plasma-Konzentration von Diclofenac kommen.

CYP2C9-Induktoren

Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Anwendung von Diclofenac mit CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin. Es kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-Konzentration und Exposition von Diclofenac kommen.

Chinolon-Antibiotika

Vereinzelt wurde über zerebrale Krämpfe berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und NSAR zurückzuführen waren.

Colestipol und Colestyramin

Diese Wirkstoffe können eine Verzögerung oder eine Abnahme der Diclofenac-Resorption herbeiführen. Daher wird empfohlen, Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach Anwendung von Colestipol/Colestyramin anzuwenden.

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, einschließlich Diclofenac, in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers, einschließlich Diclofenac, 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, einschließlich Diclofenac, erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters 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 Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer, einschließlich Diclofenac:

- 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 Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Der Wirkstoff Diclofenac und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen zur Therapie rheumatischer Erkrankungen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität

Die Anwendung von Voltaren Zäpfchen kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Voltaren Zäpfchen in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Voltaren Zäpfchen, insbesondere in höherer Dosierung, zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Beeinträchtigung des Sehvermögens und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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 verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen beinhalten solche, die bei Volta-

ren Zäpfchen und/oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac berichtet wurden, sowohl bei Kurzzeit- als auch bei Langzeitanwendung.

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung, einschließlich Diclofenac, 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).

Herzerkrankungen

Gelegentlich*: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Brustschmerz
Sehr selten: Ödeme
Nicht bekannt: Kounis-Syndrom

* Die Häufigkeit gibt die Daten aus Langzeitbehandlung mit hohen Dosierungen (150 mg/Tag) wieder.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose), hämolytische Anämie, aplastische Anämie

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Zittern, Schlaganfall

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- und Doppeltsehen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindel
Sehr selten: Tinnitus, vorübergehende Hörstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, ebenso wie geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können

Häufig: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchschmerz, Bauchkrämpfe, Appetitlosigkeit sowie gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)
Gelegentlich: Hämatemesis, Meläna oder blutiger Durchfall

Selten: Gastritis, Proktitis

Sehr selten: Stomatitis (einschließlich ulzerative Stomatitis), Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. Colitis, blutende Colitiden oder Verstärkung einer Colitis oder eines Morbus Crohn), Obstipation, Pankreatitis, Hämorrhoiden, diaphragmaartige intestinale Strikturen
Nicht bekannt: Ischämische Colitis

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei Zäpfchen können häufig lokale Reizerscheinungen, blutige Schleimabsonderungen oder schmerzhafte Defäkation auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz

Sehr selten: Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Nierenfunktionsstörung (Niereninsuffizienz), Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können. Nephrotisches Syndrom. Akutes Nierenversagen

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Entzündliche Hautveränderung

Gelegentlich: Alopezie

Sehr selten: Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Photosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura) und bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Dermatitis exfoliativa, Erythrodermie

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.

Wenn während der Anwendung von Voltaren Zäpfchen 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.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Diclofenac die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifig-

keit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken
Gelegentlich: Urtikaria

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Voltaren Zäpfchen nicht mehr anzuwenden.

Selten: Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock)

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem einschließlich Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere

Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, sind Voltaren Zäpfchen nicht mehr anzuwenden und sofortige ärztliche Hilfe ist erforderlich.

Sehr selten: Allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen
Gelegentlich: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus (sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome).
Sehr selten: Leberzellnekrose, Leberinsuffizienz

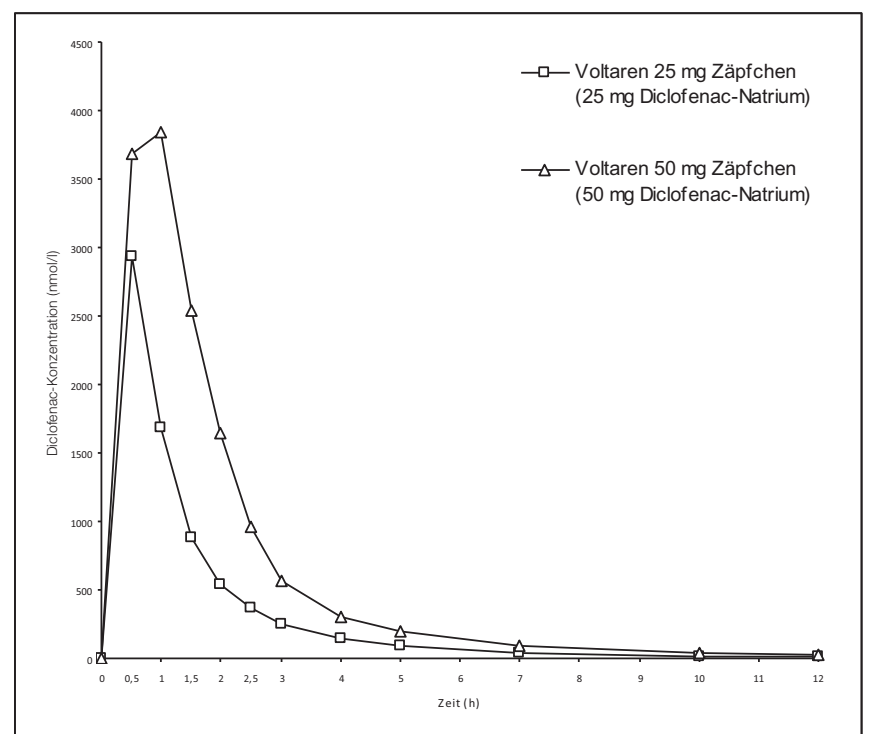
Die Leberwerte sollen daher bei einer Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Tabelle 1

Parameter Mittelwert ± SD	Testpräparat Voltaren 25 mg Zäpfchen (25 mg Diclofenac-Natrium)	Referenzpräparat Voltaren 50 mg Zäpfchen (50 mg Diclofenac-Natrium)
Maximale Plasmakonzentration (C _{max})	2950 ± 864 (Nanomol/l)	4520 ± 1230 (Nanomol/l)
Dosis-normierte maximale Plasmakonzentration (C _{max} /dose)	37,5 ± 11,0 (Nanomol/l/Mikromol)	28,8 ± 7,9 (Nanomol/l/Mikromol)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max})	0,5 (h)	1,0 (h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC ₍₀₋₁₂₎]	3850 ± 1035 (Nanomol × h/l)	7700 ± 1600 (Nanomol × h/l)
Dosis-normierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC/dose ₍₀₋₁₂₎]	49,0 ± 13,2 (Nanomol × h/l/Mikromol)	49,0 ± 10,2 (Nanomol × h/l/Mikromol)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zum Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression, Angstgefühle, Alpträume, Schlaflosigkeit

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Selten: Asthma (einschließlich Atemnot)
Sehr selten: Pneumonitis

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

a) Symptome einer Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Tinnitus, Krämpfe, Hyperventilation, Bewusstseinsbeeinträchtigung und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten. Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen sowie Funktionsstörungen von Leber und der Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen. Bei einer signifikanten Intoxikation sind ein akutes Nierenversagen und Leberschädigung möglich.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, einschließlich Diclofenac, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Therapie. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfen, gastrointestinalen Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und ebenfalls symptomatisch.

Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind für die Elimination von NSAR, einschließlich Diclofenac, wegen ihrer hohen Proteinbindung und des extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika;
Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen
ATC-Code: M01AB05

Wirkmechanismus

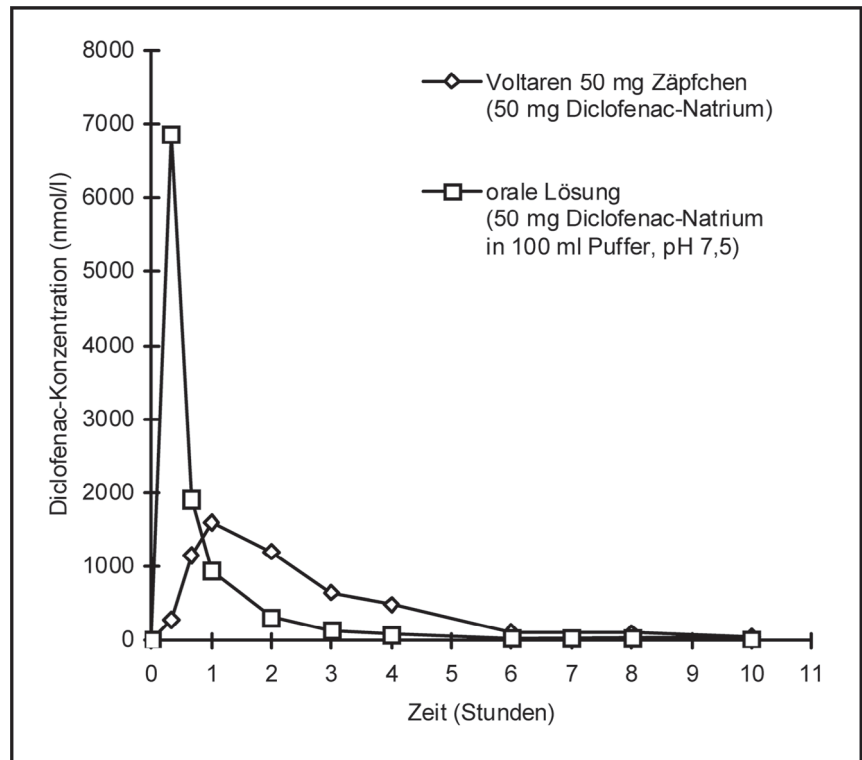
Diclofenac ist ein nicht steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Diclofenac entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellun-

Tabelle 2

Parameter Mittelwert ± SD	Testpräparat Voltaren 50 mg Zäpfchen (50 mg Diclofenac-Natrium)	Referenzpräparat Orale Lösung (50 mg Diclofenac-Natrium in 100 ml Puffer, pH 7,5)
Maximale Plasmakonzentration (C _{max})	1920 ± 516 (Nanomol/l)	6860 ± 3180 (Nanomol/l)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max})	1,0 (h)	0,33 (h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _(0-∞))	4420 ± 1100 (Nanomol × h/l)	4230 ± 1280 (Nanomol × h/l)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



gen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Diclofenac bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA)/juvener idiopathischer Arthritis (JIA) bei Kindern und Jugendlichen vor. In einer randomisierten, doppelblinden, 2-wöchigen Parallelgruppenstudie bei Kindern im Alter von 3 bis 15 Jahren mit JRA/JIA wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Diclofenac in einer Dosis von täglich 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht (KG) mit Acetylsalicylsäure (ASS, täglich 50 bis 100 mg/kg Körpergewicht) und Placebo (15 Patienten in jeder Gruppe) verglichen. Die Auswertung zeigte, dass 11 von 15 der mit Diclofenac, 6 von 12 der mit ASS und 4 von 15 der mit Placebo behandelten Patienten Verbesserungen aufwiesen, wobei der Unterschied statistisch signifikant war (p < 0,05). Die Anzahl der empfindlichen Gelenke nahm unter Diclofenac und ASS ab, jedoch unter Placebo zu. Bei einer

zweiten randomisierten, doppelblinden, 6-wöchigen Parallelgruppenstudie bei Kindern im Alter von 4 bis 15 Jahren mit JRA/JIA war die Wirksamkeit von Diclofenac (tägliche Dosis 2 bis 3 mg/kg KG, n = 22) vergleichbar mit der von Indomethacin (tägliche Dosis 2 bis 3 mg/kg KG, n = 23).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach oraler Applikation der üblichen magensaft-resistenten Darreichungsformen wird Diclofenac distal vom Magen vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden in Abhängigkeit von der Dauer der Magenpassage nach 1–16 Stunden, im Mittel nach 2–3 Stunden erreicht. Nach i.m.-Gabe werden maximale Plasmaspiegel nach 10–20 Minuten, nach rektaler Gabe nach ca. 30 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %.

Biotransformation und Elimination

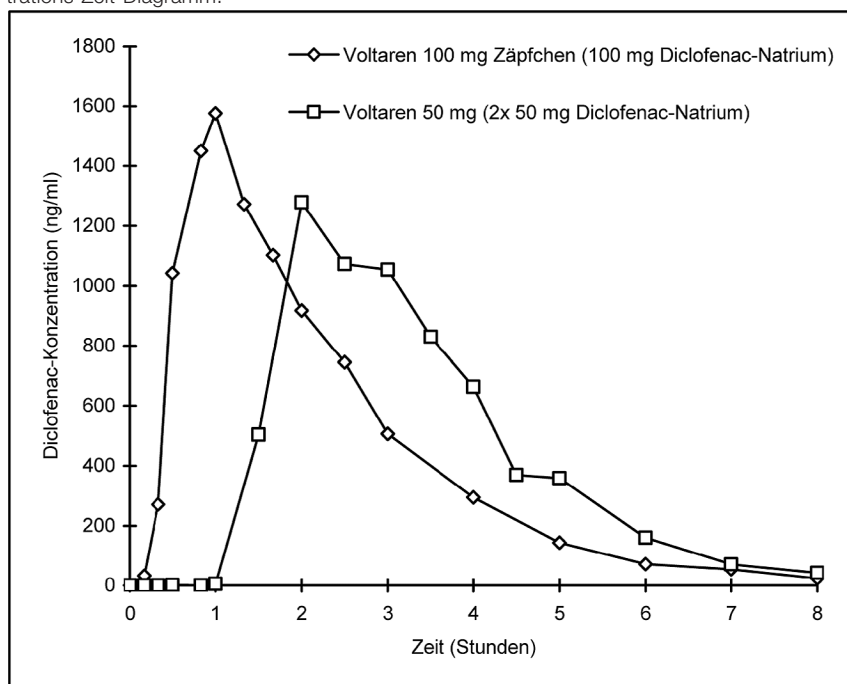
Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-pass-Effekt; nur

Tabelle 3

Parameter Mittelwert ± SD	Testpräparat Voltaren 100 mg Zäpfchen (100 mg Diclofenac- Natrium)	Referenzpräparat Voltaren 50 mg magensaft- resistente Tabletten (2 × 50 mg Diclofenac- Natrium)
Maximale Plasmakonzentration (C _{max})	1745 ± 929 (Nanogramm/ml)	2493 ± 1099 (Nanogramm/ml)
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration (t _{max})	1,13 (0,75–2) (h)	3,15 (2–5) (h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve [AUC _(0-∞)]	4306 ± 1512 (Nanogramm × h/ml)	3334 ± 1054 (Nanogramm × h/ml)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Abb. 3: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zum Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



35–70 % des resorbierten Wirkstoffs erreichen unverändert die posthepatische Zirkulation. Etwa 30 % des Wirkstoffs werden metabolisiert mit den Fäzes ausgeschieden.

Etwa 70 % werden nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung und Konjugation) als pharmakologisch unwirksame Metaboliten renal eliminiert. Weitgehend unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 2 Stunden.

Diclofenac wurde in geringer Konzentration (100 ng/ml) in der Muttermilch einer stillenden Frau nachgewiesen. Die berechnete Menge, die ein Säugling beim Trinken der Muttermilch aufnimmt, ist äquivalent einer Tagesdosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht.

Bioverfügbarkeit

Voltaren 25 mg Zäpfchen

Eine im Jahre 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat Voltaren 50 mg Zäpfchen (50 mg Diclofenac-Natrium):

Siehe Tabelle 1 und Abbildung 1 auf Seite 5

Voltaren 50 mg Zäpfchen

Eine im Jahr 1987 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 9 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat: Siehe Tabelle 2 und Abbildung 2 auf Seite 6

Voltaren 100 mg Zäpfchen

Eine im Jahre 1987 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 10 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 3 oben

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschriebenen Gefahren hinausgehen. Die chronische Toxizität von Diclofenac zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. In einer 2-Jahres-Toxizitätsstudie wurde bei mit Diclofenac behandelten Ratten eine dosis-

abhängige Zunahme von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet. In tiereperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität führte Diclofenac zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation und frühen Embryonalentwicklung bei der Ratte. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorgangs wurden durch Diclofenac verlängert. Das embryotoxische Potenzial von Diclofenac wurde an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Auf Basis der verfügbaren Daten wird Diclofenac als nicht teratogen betrachtet. Dosen unterhalb der maternal-toxischen Grenze hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Voltaren 25 mg/- 50 mg/- 100 mg Zäpfchen Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Voltaren 25 mg Zäpfchen

10 Zäpfchen
50 Zäpfchen

Voltaren 50 mg/-100 mg Zäpfchen

10 Zäpfchen
50 Zäpfchen
Packung für Krankenhausbedarf (400 Zäpfchen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zäpfchen sollten nicht auseinander geschnitten werden, da ungeeignete Lagerungsbedingungen eine ungleichmäßige Verteilung des Wirkstoffes bewirken können.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
 (Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
 Telefax: (09 11) 273-12 160
 E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
 Internet: www.infoservice.novartis.de

8. Zulassungsnummern

Voltaren 25 mg Zäpfchen
 520.00.00

Voltaren 50 mg Zäpfchen
 6164405.00.00

Voltaren 100 mg Zäpfchen
 14651.00.02

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Voltaren 25 mg Zäpfchen
 01.08.1979/16.08.2007

Voltaren 50 mg Zäpfchen
 01.10.1996/04.11.2009

Voltaren 100 mg Zäpfchen
 07.10.1991/16.08.2007

10. Stand der Information

September 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt