

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voltaren® Plus 50 mg/50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 50 mg Diclofenac-Natrium und 50 mg Codeinphosphat-Hemihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Voltaren Plus 50 mg/50 mg Filmtabletten sind hellrot, rund und beidseits schwach nach außen gewölbt. Auf einer Seite befindet sich eine tiefe Bruchrille. Auf der einen Seite der Bruchrille ist ein „P“ und auf der anderen Seite der Bruchrille ein „C“ sowie auf der Rückseite der Tablette ein „CG“ aufgedruckt. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voltaren Plus wird angewendet bei Erwachsenen (ab 18 Jahren).

Zur Kurzzeitbehandlung (max. 2 Wochen) von:

- Starke Schmerzen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen wie Gonarthrosen.
- Starke und sehr starke Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen.
- Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall oder entzündlichem peritumoralem Ödem.

Hinweis

Die Anwendung von Voltaren Plus bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (Gonarthrosen) wurde in einer kontrollierten Studie über 7 Tage geprüft. Erfahrungen zur Wirksamkeit in diesem Anwendungsgebiet über den genannten Zeitraum hinaus liegen nicht vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Voltaren Plus wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt bei 1–3 Filmtabletten pro Tag (entsprechend jeweils 50–150 mg Diclofenac-Natrium und Codeinphosphat pro Tag).

Die einzelnen Gaben sollten mit einem Abstand von mindestens 6 Stunden erfolgen. Die Tagesmaximaldosis von 3 Filmtabletten Voltaren Plus, entsprechend 150 mg Diclofenac-Natrium und 150 mg Codeinphosphat, sollte nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einer verzögerten Aufnahme der Wirkstoffe in die Blutbahn führen.

Die Filmtabletten sind deshalb bevorzugt vor den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Voltaren Plus ist zur Kurzzeitanwendung (max. 2 Wochen) vorgesehen. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Wenn innerhalb von 3 Tagen keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte den Patienten/Betreuungspersonen dazu geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Voltaren Plus ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Bestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder signifikante kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und unkontrollierter Hypertonie wird die Behandlung mit Voltaren Plus generell nicht empfohlen. Sollte eine Behandlung mit Voltaren Plus bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, unkontrollierter Hypertonie oder erheblichen kardiovaskulären Risikofaktoren notwendig werden, sollte dies nur nach sorgfältiger Abwägung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Voltaren Plus 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 Plus eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Voltaren Plus ist kontraindiziert bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Leberschädigung wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, deshalb können auch keine Aussagen über eine Dosierungsanpassung gemacht werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten, wenn Voltaren Plus eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Voltaren Plus darf nicht angewendet werden:

- bei einer Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Morphin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) oder andere Medikamente mit prostaglandinsynthesehemmender Wirkung Asthma, Angioödem, Hautreaktio-

nen oder Rhinitis, also von NSARs induzierte Kreuzreaktionen, auslösen können;

- bei Magen- oder Darmgeschwüren,
- bei Meläna oder Teerstuhl,
- bei ungeklärten Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen,
- bei gastrointestinalen, zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen,
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika (NSARs),
- bei bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung),
- bei Atemversagen,
- bei akutem Asthmaanfall,
- bei Pneumonie,
- bei schwerer Nierenfunktionsstörung,
- bei Leberfunktionsstörung,
- bei Koma,
- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6) sowie während der Geburt,
- bei Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4),
- bei Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind (siehe Abschnitt 4.4, Unterpunkt CYP2D6-Metabolismus),
- bei Patienten mit paralytischem Ileus (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche dürfen Voltaren Plus nicht einnehmen, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Voltaren Plus 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 häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste noch wirksame Dosis eingesetzt wird.

Sonstige Hinweise:

Voltaren Plus sollte 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 Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8),
- bei Abhängigkeit von Opioiden,
- bei Bewusstseinsstörungen,
- bei Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion,
- bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck,
- während der Stillzeit,
- nach einer Cholezystektomie,
- bei gleichzeitiger Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern),
- bei Epileptikern aufgrund des Potenzials, die Anfallsschwelle zu senken,
- bei Patienten mit Prostatahypertrophie aufgrund des erhöhten Risikos der Harnretention.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei eingeschränkter Nierenfunktion;
- bei eingeschränkter Leberfunktion;
- 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 ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht;
- bei Hypotension durch Hypovolämie;
- bei Hypothyreose.

Gastrointestinale Wirkungen

Voltaren Plus enthält als Kombinationspartner eine schnellfreisetzende Formulierung von Diclofenac. Diese Darreichungsform kann eine erhöhte Magen-Darm-Unverträglichkeit, insbesondere in Kombination mit Codein, aufweisen, eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist daher erforderlich. Die maximale Anwendungsdauer von 2 Wochen darf nicht überschritten werden.

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 Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Diese Symptome haben üblicherweise ernsthaftere Konsequenzen für ältere Patienten. Wenn gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen bei Patienten unter Diclofenac-Therapie auftreten, sollte die Einnahme abgebrochen werden. Wie bei allen NSARs, einschließlich Diclofenac, sollten Patienten mit Symptomen, welche auf eine gastrointestinale Störung hinweisen oder Hinweise auf gastrointestinale Ulzeration, Blutung oder Perforation zeigen, nach Verordnung von Voltaren Plus unbedingt engmaschig überwacht werden und mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulze-

ration 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. Um das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität für diese Patienten zu minimieren, sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen 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 Protonenpumpen-Hemmer) 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. systemische Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

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

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).

Die Behandlung von Patienten nach einer Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzfarktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA I) in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerung 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 Abschnitte 4.3 und 4.8).

Im Allgemeinen wird bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung (Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit) oder einer unkontrollierten Hypertonie eine Therapie mit Voltaren Plus nicht empfohlen.

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.

Patienten sollten aufmerksam auf Zeichen und Symptome von schweren arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Schwäche, verschwommene Sprache) achten, die ohne vorherige Warnsymptome auftreten können. In diesen Fällen ist der Patient anzuweisen, das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler 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. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Voltaren Plus abgesetzt werden.

Wie bei anderen NSARs können in seltenen Fällen auch mit Diclofenac ohne vorherige Anwendung des Arzneimittels allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, 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.

Hepatische Wirkungen

Vorsicht ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geboten, da sich ihr Zustand unter der Therapie mit Diclofenac verschlechtern könnte.

Wie bei anderen NSARs, einschließlich Diclofenac, können die Werte von einem oder mehreren Leberenzymen ansteigen. Sollte Voltaren Plus für einen längeren Zeitraum oder wiederholt eingenommen werden, ist als Vorsichtsmaßnahme eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion indiziert. Wenn klinische Anzeichen für die Entwicklung einer Lebererkrankung festgestellt werden, wenn bei der Untersuchung die Leberwerte schlecht bleiben oder sich verschlechtern oder wenn andere Anzeichen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag), sollte Voltaren Plus sofort abgesetzt werden.

Unter Gabe von Diclofenac kann eine Hepatitis ohne vorherige Prodromalsymptome auftreten. Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac bei Patienten mit hepatischer Porphyrie angewendet wird, da eine Attacke ausgelöst werden kann.

Renale Wirkungen

Prostaglandine besitzen eine wichtige Funktion bei der Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung. Unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, wurde über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme berichtet. Aus diesem Grund soll 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 Extrazellulärflüssigkeitsvolumens leiden (z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3)), Voltaren Plus besonders vorsichtig angewendet werden. Bei solchen Patienten wird eine vorsorgliche Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Nach Abbruch der Therapie folgt gewöhnlich die Wiederherstellung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

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

CYP2D6-Metabolismus

Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu Morphin, seinem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wenn bei einem Patienten ein Mangel an diesem Enzym besteht oder er dieses gar nicht besitzt, wird eine adäquate analgetische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 % der kaukasischen Bevölkerung diesen Mangel aufweisen (siehe Abschnitt 5.2). Wenn der Patient jedoch ein extensiver oder ultraschneller Metabolisierer ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass er selbst bei üblicherweise verschriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickelt. Diese Patienten wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was höhere als die zu erwartenden Morphin-Plasmaspiegel zur Folge hat. Voltaren Plus ist kontraindiziert bei Patienten, welche ultraschnelle Metabolisierer vom CYP2D6-Phänotyp sind (siehe Abschnitt 4.3).

Allgemeine Symptome einer Opioidvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen kann dies auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression beinhalten, was lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen tödlich sein kann.

Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind im Folgenden zusammengefasst:

Bevölkerungsgruppe	Prävalenz %
Afrikaner/Äthiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % bis 6,5 %

Asiaten	1,2 % bis 2 %
Kaukasier	3,6 % bis 6,5 %
Griechen	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Daher sollte zu Beginn der Behandlung die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können (siehe Abschnitt 4.9). Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Atemfunktionsstörungen (Gefahr des Lungenödems).

Hämatologische Wirkungen

Wie andere NSAR kann Diclofenac vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit einer Gerinnungsstörung sollten sorgfältig überwacht werden. Bei einer längerfristigen Behandlung mit Voltaren Plus sollten Blutbild und Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden. Voltaren Plus ist zur Kurzzeitanwendung (max. 2 Wochen) vorgesehen.

Atemdepression

Codein verursacht eine Dosis-abhängige Atemdepression. Opioid-abhängige Atemdepression tritt häufiger bei älteren oder geschwächten Patienten auf und bei Patienten, die an Erkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, Cor pulmonale, obstruktive Schlafapnoe, bestehende Atemdepression, Hypoxie, Hyperkapnie, oder an einer Obstruktion der oberen Atemwege leiden. Daher wird bei diesen Patienten besondere Vorsicht empfohlen.

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung mit Benzodiazepinen oder anderen ZNS-Sedativa

Wie mit anderen Opioiden, einschließlich Codein, kann die gleichzeitige Anwendung von Voltaren Plus mit Benzodiazepinen oder anderen ZNS-Sedativa zur tiefen Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen (siehe Abschnitt 4.9). Wenn Benzodiazepine oder andere ZNS-Sedativa gleichzeitig mit Voltaren Plus verschrieben werden sollen, sollte die niedrigste wirksame Dosis möglichst kurz unter engmaschiger Überwachung angewendet werden.

Atemwegserkrankungen

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, geschwollener Nasenschleimhaut (z. B. Nasenpolypen), chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Infekten der Atemwege (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, da für sie bei der Anwendung von Voltaren Plus ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Infektionskrankheiten

Wie andere NSAR kann Diclofenac aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren. Wenn während der Anwendung von Voltaren Plus 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.

Arzneimittelmisbrauch und Abhängigkeit

Bei längerer Anwendung von Voltaren Plus besteht, wie bei allen codeinhaltigen Präparaten, die Möglichkeit der Abhängigkeitsbildung. Codein hat ein Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden. Bei vorbestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen. Codein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Missbrauch und Abhängigkeit von Codein.

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

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, ist aus grundsätzlichen medizinischen Erwägungen Vorsicht geboten.

Voltaren Plus 50 mg/50 mg Filmtabletten enthalten Macrogolglycerolhydroxystearat und Natrium

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenverstopfung und Durchfall hervorrufen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lithium/Digoxin/Phenytoin

Bei gleichzeitiger Anwendung kann Diclofenac den Blutspiegel von Lithium, Digoxin oder Phenytoin 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. exsikkierte 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 Kombination

nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitsaufnahme 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 Plus und kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine besondere Kontrolle der Serum-Kalium-Werte nötig.

Probenecid

Arzneimittel, die Probenecid enthalten, können die Ausscheidung von Diclofenac verzögern. Dadurch kann es zu einer Kumulation von Diclofenac mit Verstärkung seiner unerwünschten Wirkungen kommen.

CYP2C9-Inhibitoren

Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Verabreichung von Diclofenac und CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfapyrazon 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.

Antiphlogistika/Antirheumatika

Die gleichzeitige Verabreichung von Diclofenac mit anderen NSAR oder mit Glukokortikoiden erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, z. B. gastrointestinale Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Voltaren Plus in Kombination mit NSAR, einschließlich COX-2-Hemmern, sollte vermieden werden.

Methotrexat

Vorsicht ist angezeigt, wenn NSAR 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 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.

Chinolon-Antibiotika

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

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Obwohl klinische Untersuchungen keine Anhaltspunkte dafür geben, dass Diclofenac die Wirkung blutgerin-

nungshemmender Mittel beeinflusst, liegen 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).

Thrombozyten-Aggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (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.

Antidepressiva

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie zum Beispiel Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Voltaren Plus sollte daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.

Sonstiges

ZNS-Sedativa

Die gleichzeitige Anwendung von Codein und anderen zentraldämpfenden Pharmaka kann zu einer Verstärkung der sedierenden und atemdepressiven Wirkung führen. Codein vermindert zusammen mit Alkohol die psychomotorische Leistungsfähigkeit stärker als die Einzelkomponenten.

Partielle Opioidagonisten/-antagonisten

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten, wie zum Beispiel Buprenorphin, Pentacozin, ist eine Wirkungsabschwächung von Voltaren Plus möglich.

Metabolische Enzyme

Patienten, die CYP2D6- und CYP3A4-Enzyminhibitoren anwenden, können ein verringertes Ansprechen auf Codein zeigen. Arzneimittel, die starke Inhibitoren der Codein-O-Demethylierung (CYP2D6), wie Chinidin und Paroxetin, oder moderate CYP2D6-Inhibitoren wie Duloxetin und Terbinafin, sind, können die Plasmakonzentrationen der Codein-Metaboliten Morphin und Morphin-6-Glucuronid herabsetzen (siehe Abschnitt 5.2).

Enzyminduktoren, wie Phenobarbital und Rifampicin, können die metabolischen Enzyme induzieren und dadurch die Plasmakonzentrationen von Codein erniedrigen. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die hauptsächlich die Codein-N-Demethy-

lierung (CYP3A4) induzieren, können die Plasmakonzentrationen von Norcodein, dem inaktiven Metaboliten von Codein, erhöhen.

Laborergebnisse

Codein kann die Erhöhung von Amylasen und Lipasen im Plasma bedingen infolge der Möglichkeit von Codein Spasmen des Sphincter Oddi auszulösen. Die Bestimmung dieser Enzymkonzentrationen kann für einige Zeit nach der Anwendung von Opiat-Agonisten unzuverlässig sein.

Cimetidin

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Voltaren Plus verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

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

Voltaren Plus ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für Codein gibt es verschiedene Hinweise auf signifikant erhöhte Fehlbildungsraten bei einer Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft (Missbildungen des Respirationstraktes, leichte Erhöhung von Spaltbildungen an Gaumen und Lippen). Im dritten Trimenon kann eine Therapie mit Codein zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen (bei Abbruch der Therapie vor der Geburt auch beim Fetus) führen, so dass eine Anwendung auch im dritten Trimenon kontraindiziert ist.

Während der Schwangerschaft, bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt darf Voltaren Plus aufgrund des arzneilich wirksamen Bestandteils Codein nicht angewendet werden, weil Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann (Neugeborene sind gegenüber Opioiden besonders empfindlich).

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale 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. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei

Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Voltaren Plus sollte nicht von Frauen angewendet werden, die versuchen schwanger zu werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters 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 thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Stillzeit

Diclofenac geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (nach oralen Tagesdosen von 150 mg bis ca. 0,1 mg/l).

Codein darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein und es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen und in sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.

Fertilität

Die Anwendung von Voltaren Plus 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 Plus in Betracht gezogen werden.

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

Voltaren Plus kann gelegentlich zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel oder vereinzelt auch Sehstörungen hervorrufen. Deshalb kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeugs und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von NW werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- 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)
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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 und Verschlimmerung von Colitis ulcerosa 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 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schnellfreisetzende orale Darreichungsformen von Diclofenac können eine erhöhte Magen-Darm-Unverträglichkeit aufweisen. Dies gilt insbesondere für die Kombination mit Codein.

Für unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Post-Marketing-Phase kann die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden. Daher wurde diese als nicht bekannt kategorisiert.

Herzkrankungen

Gelegentlich*: Herzklopfen, Schmerzen in der Brust, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
Nicht bekannt: Tachykardie¹, Synkope¹, orthostatische Hypotonie², Bradykardie², Kounis-Syndrom

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Anämie, Panzytopenie), hämolytische Anämie. Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.
Selten bis sehr selten: Hämolytische Anämie

Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Sonnolenz
Häufig: Erregung, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel

Selten bis sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Zittern, Schlaganfall, Störungen der Geschmacksempfindung

In Einzelfällen wurde unter der Anwendung von Diclofenac die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematoses, Mischkollagenosen) zu sein.

Nicht bekannt: Agitation¹, Nervosität¹, Halluzinationen¹, verwirrter Zustand¹, Hypothermie¹, Euphorie², Dysphorie², erhöhter intrakranieller Druck²

Bei höheren Dosen oder bei empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuo-motorische Koordination verschlechtert und Sehstörungen verstärkt sein bzw. eine Atemdepression und Euphorie auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Orientierungslosigkeit, psychotische Reaktionen, Depression, Reizbarkeit, Angstgefühle, Alpträume, Schlaflosigkeit

Augenerkrankungen

Selten bis sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen), Myosis²

Erkrankungen des Ohrs oder Labyrinths

Häufig: Schwindel (Vertigo)
Selten bis sehr selten: Tinnitus und reversible Hörstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Kurzatmigkeit, Mundtrockenheit
Selten: Asthma (einschließlich Atemnot)
Sehr selten: Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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

Häufig: Dyspepsie, Blähungen, Bauchkrämpfe, Appetitverlust, Anorexie sowie Magen- oder Darmgeschwüre, u.U. mit Blutung und Durchbruch

Gelegentlich: Hämatemesis, Meläna oder blutiger Durchfall

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Selten bis sehr selten: Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Gastritis, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Mundtrockenheit, Beschwerden im Unterbauch (z.B. Colitis, hämorrhagische Enterokolitis und Exazerbation einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn), Pankreatitis

Nicht bekannt: Ischämische Kolitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Periphere Ödeme, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion

Selten bis sehr selten: Nierengewebschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Nierenfunktionsstörung (Niereninsuffizienz), Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können.

In Einzelfällen kann es zu einem nephrotischen Syndrom kommen.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Nicht bekannt: Harnretention¹, inadäquate Ausschüttung von antidiuretischem Hormon², Ureterspasmus²

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Verminderte Libido²

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken

Gelegentlich: Urtikaria, Alopezie

Selten bis sehr selten: Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Erythema multiforme, Photosensibilisierung, Purpura einschließlich allergischer Purpura und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythrodermie), Exfoliative dermatitis

Nicht bekannt: Hyperhidrose¹

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Asthenie¹, Muskelsteifigkeit²

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten bis sehr selten: Gewichtszunahme

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In Einzelfällen 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 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.

Gefäßerkrankungen

Selten bis sehr selten: Hypertonie, Vasculitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Codein kann insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg die Spannung der glatten Muskulatur erhöhen.

Nicht bekannt: Unwohlsein¹, Schwellung¹

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen). Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, Angioödem, Zungenschwellung, Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, schwere Bronchospasmen, Luftnot mit und ohne Blutdruckabfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist das Arzneimittel nicht mehr einzunehmen und sofort ärztliche Hilfe erforderlich.

Selten: Schwere Allergien

Bei hohen therapeutischen Dosen oder bei Intoxikation können Synkopen und Blutdruckabfall sowie insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Lungenfunktionsstörungen Lungenödeme auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Serum-Transaminasen (SGOT und SGPT).

Gelegentlich: Leberschäden, akute Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht (sehr selten sehr schwer [fulminant] verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome).

Die Leberwerte sollen regelmäßig kontrolliert werden.

Sehr selten: Lebernekrose, Leberversagen

Nicht bekannt: Gallenkolik²

- 1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Rahmen der Postmarketing-Phase von Voltaren Plus aus Spontanberichten und Literaturfällen gesammelt. Da diese Nebenwirkungen freiwillig berichtet werden, ist es nicht möglich die Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen. Daher wurde diese als nicht bekannt kategorisiert.
- 2 Die Liste zeigt auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nicht im Zusammenhang mit einer Einnahme von Voltaren Plus, aber mit anderen Codein-haltigen Arzneimitteln berichtet wurden.

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 der Intoxikation

Diclofenac: Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Bewusstseinsintrübung bis Bewusstlosigkeit, Hyperventilation, bei Kindern auch myoklonische Krämpfe, auftreten. Des Weiteren kann es zu Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen. Ferner sind das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen sowie Funktionsstörungen der Leber und Nieren möglich.

Codein: Das Charakteristikum der Überdosierung ist die extreme Atemdepression. Die Symptome gleichen weitgehend der Morphinvergiftung mit extremer Somnolenz bis zu Stupor und Koma, meist verbunden mit Myosis, oft mit Verwirrtheit, flacher Atmung, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Harn- und Stuhlverhalten. Zyanose, Hypoxie, kalte Haut, Ataxie, Skelettmuskel-Tonusverlust und Areflexie kommen vor, manchmal Lungenödem, Bradykardie, Blutdruckabfall und teilweise oder vollständige Obstruktion der Atemwege,

und gelegentlich – vor allem bei Kindern – Krämpfe ohne weitere Symptome.

Bei schwerer Überdosierung können Apnoe, Kreislaufkollaps, Herzstillstand und Tod auftreten.

b) Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot gegen Diclofenac existiert nicht.

Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch unter Kontrolle der Vitalfunktionen. Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfe, gastrointestinale Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und ebenfalls symptomatisch.

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

Die Wirkung von Codein kann mit Opiatan-antagonisten, wie z. B. Naloxon, aufgehoben werden.

Die Gabe von Naloxon muss wiederholt werden, da die Wirkungs-dauer von Codein länger ist als die von Naloxon. Wenn Naloxon nicht eingesetzt werden kann, sind symptomatische Maßnahmen, vor allem stabile Seitenlagerung, Beatmung und Schockbehandlung indiziert.

Weitere Maßnahmen siehe Rote Liste®, Signaturverzeichnis C 85.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Codein in Kombination mit Diclofenac, ATC-Code: N02AA59

Voltaren Plus ist die Kombination von schnellfreisetzendem Diclofenac-Natrium, einem sehr wirksamen peripher angreifenden Antirheumatikum/Antiphlogistikum, sowie von Codeinphosphat, einem vorwiegend zentral wirkenden Analgetikum.

Wirkmechanismus

Diclofenac-Natrium

Diclofenac ist ein nicht steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Diclofenac entzündlichbedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und kollageninduzierte Plättchenaggregation.

Codeinphosphat

Codein ist ein zentral wirksames schwaches Analgetikum. Codein entfaltet seine Wirkung über μ -Opioidrezeptoren, obwohl Codein eine schwache Affinität zu diesen Rezeptoren aufweist, und seine analgetische Wirkung beruht auf der Umwandlung zu Morphin. Codein hat sich, insbesondere in Kombinationen mit anderen Analgetika wie z. B. Paracetamol, bei akuten nozizeptiven Schmerzen als wirkungsvoll erwiesen.

Durch den unterschiedlichen Angriffspunkt der beiden Bestandteile dieser Kombination addiert sich die analgetische Wirkung, weshalb Voltaren Plus sich besonders zur Behandlung von starken und sehr starken

Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen, nach chirurgischen Eingriffen sowie bei malignen Erkrankungen eignet.

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Voltaren Plus bei der Behandlung von Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen, z.B. der Gonarthrose, wurde eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie an 238 Patienten mit stark schmerzhafter dekompensierter Gonarthrose durchgeführt. Primäres Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Voltaren Plus (3-mal täglich 1 Tablette) im Vergleich zu Diclofenac alleine (3-mal täglich 50 mg) in Bezug auf die Zeit bis zum Wirkeintritt, definiert als Reduktion der Schmerzintensität um min. 30 % des maximalen Schmerzes, zu zeigen. Unter der Behandlung mit Voltaren Plus zeigte sich bei 24,8 % der Patienten ein Behandlungserfolg am Tag 1, gegenüber 19,3 % in der Diclofenac-Vergleichsgruppe. Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied vergrößerte sich bis zum Tag 6 weiter auf 61,8 % der mit Voltaren Plus-Behandelten im Vergleich zu 51,6 % der mit Diclofenac Behandelten.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse in der Studie ergab in der Voltaren-Plus-Gruppe eine im Vergleich zur Diclofenac-Gruppe höhere Zahl an Nebenwirkungen (34 % versus 19 % der Patienten) und eine höhere Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen (5,3 % versus 0,9 % der Patienten). Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen, gefolgt von zentralnervösen Beschwerden, allgemein körperlichen Beschwerden sowie von Muskel- und Gelenksbeschwerden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Diclofenac-Natrium

Resorption

In Voltaren Plus liegt Diclofenac-Natrium in einer schnellfreisetzenden Formulierung vor. Nach oraler Anwendung von Voltaren Plus werden maximale Plasmaspiegel von Diclofenac im Mittel innerhalb einer Stunde erreicht.

Verteilung

Diclofenac ist zu 99,7 % an Serumproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99,4 %). Das Verteilungsvolumen beträgt 0,12–0,17 l/kg.

Diclofenac tritt in die Synovialflüssigkeit über. Dort werden die Höchstkonzentrationen 2–4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmawerte gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt 3–6 Stunden.

Bereits zwei Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist die Wirkstoffkonzentration in der Synovialflüssigkeit höher als im Plasma und bleibt bis zu 12 Stunden lang höher.

Diclofenac wurde in geringfügiger Konzentration (100 ng/ml) in der Muttermilch einer stillenden Frau nachgewiesen. Die ausgeschiedene Menge, die ein Säugling beim Trinken der Muttermilch aufnimmt, ist vernachlässigbar und äquivalent einer Tages-

dosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Die Metabolisierung von Diclofenac erfolgt rasch und fast vollständig.

Die Metaboliten sind bekannt. Die Biotransformation erfolgt teilweise durch Glukuronidierung der unveränderten Wirksubstanz, hauptsächlich aber durch ein- und mehrfache Hydroxylierung, die zur Bildung mehrerer phenolischer Metaboliten (3'-Hydroxy-, 4'-Hydroxy-, 5-Hydroxy-, 4',5-Dihydroxy- und 3'-Hydroxy-4'-methoxy-diclofenac) führt, die dann weitgehend an Glukuronsäure konjugiert werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind pharmakologisch wirksam, allerdings wesentlich geringer als Diclofenac.

Elimination

Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance von 263 ± 56 ml/min.

Die terminale Halbwertszeit beträgt 1–2 Stunden.

Auch vier der Metaboliten, darunter die beiden aktiven Metaboliten, haben eine kurze Halbwertszeit von 1 bis 3 Stunden. Eine wesentlich längere Halbwertszeit hat der praktisch inaktive Metabolit 3'-Hydroxy-4'-methoxy-diclofenac.

Weniger als 1 % der Wirksubstanz wird in unveränderter Form renal eliminiert. Als Metaboliten werden ca. 60 % der applizierten Dosis im Urin, der Rest über die Galle in den Fäzes ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Pharmakokinetik von Diclofenac bleibt auch bei wiederholter Verabreichung unverändert.

Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle tritt keine Kumulation ein. Relevante Unterschiede von Resorption, Metabolismus und Ausscheidung, bedingt durch das Alter der Patienten, sind nicht beobachtet worden.

Untersuchungen nach einmaliger i.v.-Gabe von Diclofenac-Natrium sprechen dafür, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht mit einer Kumulation der unveränderten Wirksubstanz zu rechnen ist. Dagegen lassen die genannten Untersuchungen erwarten, dass es bei stark eingeschränkter Nierenfunktion nach mehrfacher Gabe von Diclofenac-Natrium zu einer Zunahme der Metabolitenkonzentration im Plasma kommt, ohne dass dies nach derzeitiger Erkenntnis klinisch fassbare Auswirkungen hat.

Bei eingeschränkter Leberfunktion (chronische Hepatitis, Leberzirrhose ohne portale Dekompensation) verlaufen die Kinetik und der Metabolismus wie bei Patienten mit gesunder Leber.

Linearität/Nicht-Linearität

Diclofenac zeigt eine dosisproportionale Pharmakokinetik im Dosierungsbereich zwischen 25 und 150 mg. Bei zunehmender Dosierung von Diclofenac wurde eine proportionale Zunahme von C_{max} und AUC auch im Niedrig-Dosisbereich zwischen 12,5 und 50 mg berichtet.

Codeinphosphat

Resorption

Nach oraler Gabe von Voltaren Plus wird Codein rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe durchschnittlich 70 %.

Maximale Plasmakonzentrationen (um 93 ng/ml) wurden nach etwa 1 Stunde erreicht (orale Gabe, 60 mg Codeinbase, 11 männliche junge Probanden). Die Eiweißbindung liegt unter 10 %.

Verteilung

Codein tritt in den fetalen Kreislauf über. In der Muttermilch werden nach Einnahme hoher Codeindosen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

Codein und sein aktiver Metabolit Morphin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Jedoch können bei Frauen, die vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen, was in sehr seltenen Fällen zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen kann. Deshalb ist Voltaren Plus während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Codein wird in der Leber bei großen interindividuellen Unterschieden extensiv metabolisiert. Hauptmetaboliten im Plasma sind Morphin, Norcodein und die Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die Ausgangssubstanzen liegen. Patienten ohne funktionales CYP2D6-Gen können Codein nicht in Morphin umwandeln. Dies bedingt möglicherweise eine schwächere analgetische Wirkung. Die Ausprägung der Phänotypen für CYP2D6 ist in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich (siehe Abschnitt 4.4).

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Codein liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 3 und 5 Stunden, bei niereninsuffizienten zwischen 9 und 18 Stunden. Auch im Alter ist die Elimination verlangsamt.

Die Ausscheidung erfolgt vor allem renal in Form von Morphin- und Codeinkonjugaten. Etwa 10 % Codein werden unverändert ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Codein zeigt eine dosisproportionale Pharmakokinetik. Bei zunehmender Dosierung von Codeinphosphat wurde eine proportionale Zunahme von C_{max} und AUC im Dosisbereich zwischen 15 und 60 mg berichtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Nach wiederholter Anwendung therapeutischer Dosen bleibt die Pharmakokinetik des Wirkstoffes Codeinphosphat unverändert. Eine signifikante Akkumulation des Wirkstoffes tritt nicht auf.

Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit von 12 Probanden ergab nach oraler Applikation von Voltaren Plus 50 mg/50 mg Filmtabletten für Diclofenac und Codein:

	Diclofenac	Codein
Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [ng/ml]:	1778,5 ± 702	101,3 ± 22
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	22,8 min	40,2 min
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	1336,6 ± 344	297,7 ± 60

Angabe als Mittelwerte und Streubreite

Siehe Abbildung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Prüfung auf akute Toxizität von Diclofenac an verschiedenen Tierspezies hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Vergiftungssymptome siehe Abschnitt 4.9.

Für Codein wurde bei Untersuchungen der akuten Toxizität die orale LD_{50} bei verschiedenen Tierspezies mit 237–640 mg/kg bestimmt. Klinisch ist für den Erwachsenen bei einer Gesamtdosis von 0,5–1 g Codeinbase mit toxischen Erscheinungen zu rechnen, bei Kindern ab Dosierungen von 2 mg/kg Codeinbase.

Akute orale LD_{50} und Potenzierungsstudien mit Voltaren Plus an Mäusen, Ratten und Affen führten zu Ulkuserosion, Verklebungen im Abdomen sowie Blutungen in der Magenschleimhaut.

Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität von Diclofenac wurde an Ratten, Hunden und Affen untersucht. Im toxischen Bereich – unterschiedlich nach Spezies ab Dosen über 0,5 bzw. 2,0 mg/kg – traten Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt und dadurch ausgelöste Folgeerscheinungen wie Peritonitis, Anämie und Leukozytose auf.

Subchronische und chronische Toxizitätsstudien mit Voltaren Plus in Dosierungen von oral 1,2 und 4 mg/kg an Ratten verursachten weder Todesfälle noch offensichtliche Symptome noch klinisch-chemische oder hämatologische Veränderungen. Unter der oralen Verabreichung von 6 mg oder 12 mg Voltaren Plus/kg an Ratten wurden klinische Symptome, klinisch-chemische, hämatologische und pathologische Veränderungen festgestellt, wie sie im Zusammenhang mit der Bildung eines Ulcus ventriculi bekannt sind; vereinzelt kam es zum Exitus letalis.

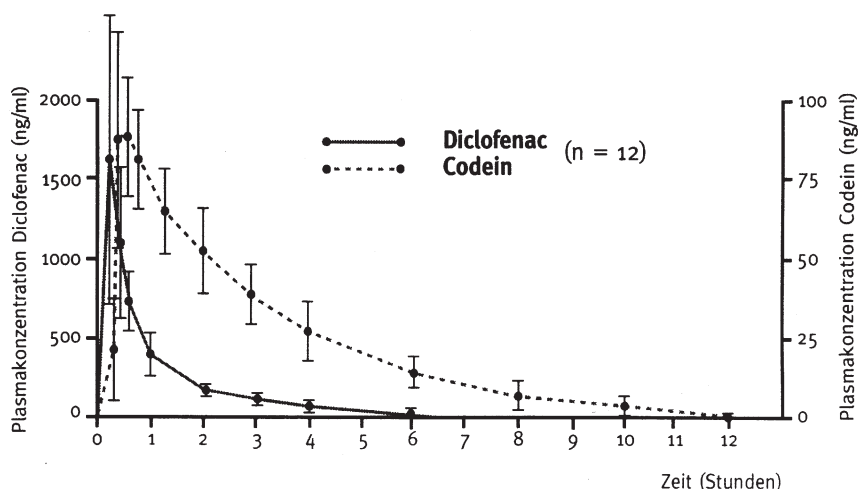
Zusätzlich wurde bei einigen männlichen Ratten unter der oralen Dosis von 12 mg Voltaren Plus/kg eine leichte Proliferation der Milchdrüse beobachtet.

Im Tierexperiment wurde eine Verstärkung der gastrointestinalen Reizwirkung der Kombination gegenüber den Einzelstoffen gefunden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Eine mutagene Wirkung von Diclofenac erscheint aufgrund von Ergebnissen aus

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Diclofenac und Codein in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



In-vitro- und *In-vivo*-Tests ausgeschlossen. Untersuchungen zur Kanzerogenität an der Ratte ergaben keine Anhaltspunkte für tumorerzeugende Wirkungen. Codein wurde nur unzureichend bezüglich Mutagenität geprüft. Bisherige Untersuchungen ergaben jedoch keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial. Tests mit der Kombination wurden nicht durchgeführt.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Codein. Bei Mäusen traten dosisabhängig vermehrt Hyperplasien des Follikelepithels der Schilddrüse auf.

Reproduktionstoxikologie

Das embryotoxische Potenzial von Diclofenac wurde an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchtod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Missbildungen wurden nicht beobachtet.

Tragzeit und Dauer des Geburtsvorgangs wurden durch Diclofenac verlängert. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt. Dosen unterhalb der maternal-toxischen Grenze hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

Für Codein gibt es Hinweise auf ein teratogenes/embryotoxisches Potenzial. Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität der Kombination liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Hypollose, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackungen zu 10, 20 und 100 Filmtabletten. Klinikpackung: 200 (10 × 20) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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. ZULASSUNGSNUMMER

13935.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. Juli 1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt