

1. Bezeichnung der Arzneimittel**Voltaren® 25 mg**

Magensaftresistente Tabletten

Voltaren® 50 mg

Magensaftresistente Tabletten

Voltaren® 100 mg retard

Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative ZusammensetzungVoltaren 25 mg

1 magensaftresistente Tablette enthält 25 mg Diclofenac-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Voltaren 50 mg

1 magensaftresistente Tablette enthält 50 mg Diclofenac-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Voltaren 100 mg retard

1 Retardtablette enthält

100 mg Diclofenac-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DarreichungsformVoltaren 25 mg/Voltaren 50 mg

Magensaftresistente Tabletten

Voltaren 100 mg retard

Retardtabletten

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall);
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis);
- 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 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 50 mg/- 100 mg retard zusätzlich:

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

Tabelle 1: Voltaren 25 mg

Alter:	Einzeldosis Voltaren 25 mg	Tagesgesamtdosis Voltaren 25 mg
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1–2 magensaftresistente Tabletten (entsprechend 25–50 mg Diclofenac-Natrium)	2–6 magensaftresistente Tabletten (entsprechend 50–150 mg Diclofenac-Natrium)

Tabelle 2: Voltaren 50 mg

Alter:	Einzeldosis Voltaren 50 mg	Tagesgesamtdosis Voltaren 50 mg
Erwachsene	1 magensaftresistente Tablette (entsprechend 50 mg Diclofenac-Natrium)	1–3 magensaftresistente Tabletten (entsprechend 50–150 mg Diclofenac-Natrium)

Tabelle 3: Voltaren 100 mg retard

Alter:	Einzeldosis Voltaren 100 mg retard	Tagesgesamtdosis Voltaren 100 mg retard
Erwachsene	1 Retardtablette (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium)	1 Retardtablette (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium)

- 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.

Da der Wirkstoff Diclofenac möglicherweise verzögert aus Voltaren 25 mg/–50 mg/–100 mg retard freigesetzt wird, kann es zu einem späteren Wirkungseintritt kommen. Deshalb sollte Voltaren 25 mg/–50 mg/–100 mg retard nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungVoltaren 25 mg

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 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.

Siehe Tabelle 1

Art der Anwendung

Voltaren 25 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (einem Glas Wasser) ein bis zwei Stunden vor der Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen. Die Tablette darf nicht geteilt werden.

Voltaren 50 mg

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.

Siehe Tabelle 2

Art der Anwendung

Voltaren 50 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (einem Glas Wasser) ein bis zwei Stunden vor der Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen. Die Tablette darf nicht geteilt werden.

Voltaren 100 mg retard

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.

Siehe Tabelle 3

Art der Anwendung

Voltaren 100 mg retard wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Voltaren 100 mg retard während der Mahlzeiten einzunehmen. Die Tablette darf nicht geteilt werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Anwendung von Voltaren 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

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eine Anwendung von Voltaren 50 mg und Voltaren 100 mg retard ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

4.3 Gegenanzeigen

Voltaren darf nicht angewendet werden bei:

- einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht steroidal Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in der Vergangenheit;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen 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);
- bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Wirkungen

Die Anwendung von Voltaren in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cy-

cloxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

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 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.

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-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Voltaren 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 auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Voltaren 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) Tabletten eine regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion angezeigt. Voltaren Tabletten 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 Tabletten bei Patienten mit einer hepatischen Porphyrie, 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, wird eine Überwachung des Blutbildes empfohlen. Unter der Therapie mit Voltaren kann es wie auch unter anderen NSAR zu einer vorübergehenden Hemmung der Thrombozyten-aggregation kommen. Patienten mit Störungen der Hämostase sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Sonstige Hinweise

Voltaren 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 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 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. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Voltaren muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, 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 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.

Bei länger dauernder Gabe von Voltaren 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.

Voltaren 25 mg/– 50 mg enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht anwenden.

Voltaren 100 mg retard enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galaktose-Intoleranz, einer Glucose-Galaktose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere 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 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 und kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim kann zu einer Hyperkaliämie führen. Darum sollte der Kalium-Blut-Spiegel oft kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Glukokortikoide

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

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

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

Methotrexat

Die Gabe von Voltaren 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

NSAR (wie Diclofenac-Natrium) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Es wird besondere Vorsicht empfohlen, da eine Komedikation das Blutungsrisiko erhöhen könnte. Deswegen wird eine strenge Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Antidiabetika

Vereinzelte wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels (z.B. Hyperglykämie oder Hypoglykämie) nach Gabe von Diclofenac berichtet, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderte.

Daher wird bei gleichzeitiger Therapie vor-
sichtshalber eine Kontrolle der Blutzucker-
werte empfohlen.

Probenecid

Arzneimittel, die Probenecid enthalten, kön-
nen die Ausscheidung von Diclofenac ver-
zögern.

Potente CYP2C9-Inhibitoren

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

Chinolon-Antibiotika

Vereinzelte Fälle über zerebrale Krämpfe
berichtet, die möglicherweise auf die gleich-
zeitige Anwendung von Chinolonen und
NSAR zurückzuführen waren.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese
kann die Schwangerschaft und/oder die
embryo-fetale Entwicklung negativ beein-
flussen. Daten aus epidemiologischen Stu-
dien weisen auf ein erhöhtes Risiko für
Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen
und Gastroschisis nach der Anwendung
eines Prostaglandinsynthesehemmers, ein-
schließlich Diclofenac, in der Frühschwang-
erschaft hin. Es wird angenommen, dass
das Risiko mit der Dosis und der Dauer der
Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die
Gabe eines Prostaglandinsynthesehem-
mers, einschließlich Diclofenac, zu erhöhtem
prä- und postimplantärem Verlust und zu
embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden
erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbil-
dungen, einschließlich kardiovaskulärer
Missbildungen, bei Tieren berichtet, die wäh-
rend der Phase der Organogenese einen
Prostaglandinsynthesehemmer, einschließ-
lich Diclofenac, erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwang-
erschaftstrimesters sollte Diclofenac nur
gegeben werden, wenn dies unbedingt not-
wendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau
angewendet wird, die versucht schwanger
zu werden, oder wenn es während des
ersten oder zweiten Schwangerschaftstri-
mesters angewendet wird, sollte die Dosis
so niedrig und die Behandlungsdauer so
kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstri-
mesters können alle Prostaglandinsynthe-
sehemmer, einschließlich Diclofenac:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeiti-
gem Verschluss des Ductus arteriosus
und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nieren-
versagen mit Oligohydramniose fort-
schreiten kann;
- die Mutter und das Kind am Ende der
Schwangerschaft folgenden Risiken aus-
setzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungs-
zeit, ein thrombozytenaggregations-
hemmender 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 Abbau-
produkte gehen in geringen Mengen in die
Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für
den Säugling bisher nicht bekannt gewor-
den 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 Ab-
stillen erwogen werden.

Fertilität

Die Anwendung von Voltaren kann, wie die
Anwendung anderer Arzneimittel, die be-
kanntermaßen die Cyclooxygenase/Prosta-
glandinsynthese hemmen, die weibliche
Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei
Frauen, die schwanger werden möchten,
nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierig-
keiten haben schwanger zu werden oder bei
denen Untersuchungen zur Infertilität durch-
geführt werden, sollte das Absetzen von
Voltaren in Betracht gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs- tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da bei der Anwendung von Voltaren,
insbesondere in höherer Dosierung, zen-
tralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit,
Beeinträchtigung des Sehvermögens und
Schwindel auftreten können, kann im Einzel-
fall die Reaktionsfähigkeit verändert und die
Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßen-
verkehr und zum Bedienen von Maschinen
beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärk-
tem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen
werden folgende Häufigkeiten zugrunde ge-
legt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage
der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden unerwünschten Arzneimittel-
wirkungen beinhalten solche, die bei Volta-
ren magensaftresistenten Tabletten, Voltaren
Retardtabletten und/oder anderen Darrei-
chungsformen von Diclofenac berichtet wur-
den, sowohl bei Kurzzeit- als auch bei Lang-
zeitanwendung.

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwir-
kungen betreffen den Verdauungstrakt. Pep-
tische Ulzera, Perforationen oder Blutungen,
manchmal tödlich, können auftreten, insbe-
sondere bei älteren Patienten (siehe Ab-
schnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö,

Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbe-
schwerden, abdominale Schmerzen, Teer-
stuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis,
Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und
Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind
nach Anwendung berichtet worden. Wenig-
er häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz
wurden im Zusammenhang mit NSAR-Ber-
handlung, einschließlich Diclofenac, berich-
tet.

Klinische Studien und epidemiologische
Daten weisen übereinstimmend auf ein er-
höhtes 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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung
(Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie,
Panzytopenie, Agranulozytose), hämolyti-
sche Anämie, aplastische Anämie

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Hals-
schmerzen, oberflächliche Wunden im
Mund, grippeartige Beschwerden, starke
Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Haut-
blutungen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild re-
gelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopf-
schmerzen, Schwindel, Benommenheit, Er-
regung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Störun-
gen der Geschmacksempfindung, Gedäch-
tnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Zit-
tern, Schlaganfall

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwom-
men- und Doppeltsehen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindel
Sehr selten: Tinnitus, vorübergehende Hör-
störungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden
wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, eben-
so wie geringfügige Magen-Darm-Blutver-
luste, die in Ausnahmefällen eine Anämie
verursachen können

Häufig: Dyspepsie, Flatulenz, Bauch-
schmerz, Bauchkrämpfe, Appetitlosigkeit
sowie gastrointestinale Ulzera (unter Um-
ständen mit Blutung und Durchbruch)

Gelegentlich: Hämatemesis, Meläna oder
blutiger Durchfall

Selten: Gastritis

Sehr selten: Stomatitis (einschließlich ulze-
rative Stomatitis), Glossitis, Ösophaguslä-
sionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B.

Colitis, blutende Colitiden oder Verstärkung einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn), Obstipation, Pankreatitis, diaphragmaartige intestinale Strikturen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz
Sehr selten: Nierengewebsbeschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter 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 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 Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstörung 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 nicht mehr anzuwenden.

Selten: Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock)
Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem einschließlich Gesichtsschwellung, 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, ist Voltaren nicht mehr anzuwenden und sofortige ärztliche Hilfe 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 bei einer Langzeittherapie daher regelmäßig kontrolliert werden.

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums 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, Bewusstseins-eintrübung 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.

Bei einer potenziell toxischen Überdosierung kann Aktivkohle als Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosierung sollte eine Magenentgiftung (z.B. Magenspülung) durchgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Diclofenac bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA)/juveniler 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 Sicherheit von Diclofenac in einer Dosierung von täglich 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht 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 mit statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Unterschieden aufwiesen. 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 Dosierung von 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht, $n = 22$) vergleichbar mit der von Indomethacin (tägliche Dosierung von 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht, $n = 23$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation der üblichen magensaftresistenten 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 ca. nach 30 Minuten erreicht. Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-pass-Effekt; nur 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. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %.

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.

Tabelle 4: Bioverfügbarkeit Voltaren 25 mg

Parameter Mittelwert ± SD	Testpräparat Voltaren 25 mg (25 mg Diclofenac-Natrium)	Referenzpräparat Orale Lösung (25 mg Diclofenac-Natrium in 100 ml 0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,5)
Maximale Plasmakonzentration (C_{max})	854 ± 311 (Nanogramm/ml)	1366 ± 308 (Nanogramm/ml)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max})	2,0 (h)	0,25 (h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC ₍₀₋₁₄₎]	800 ± 206 (Nanogramm × h/ml)	825 ± 167 (Nanogramm × h/ml)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

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

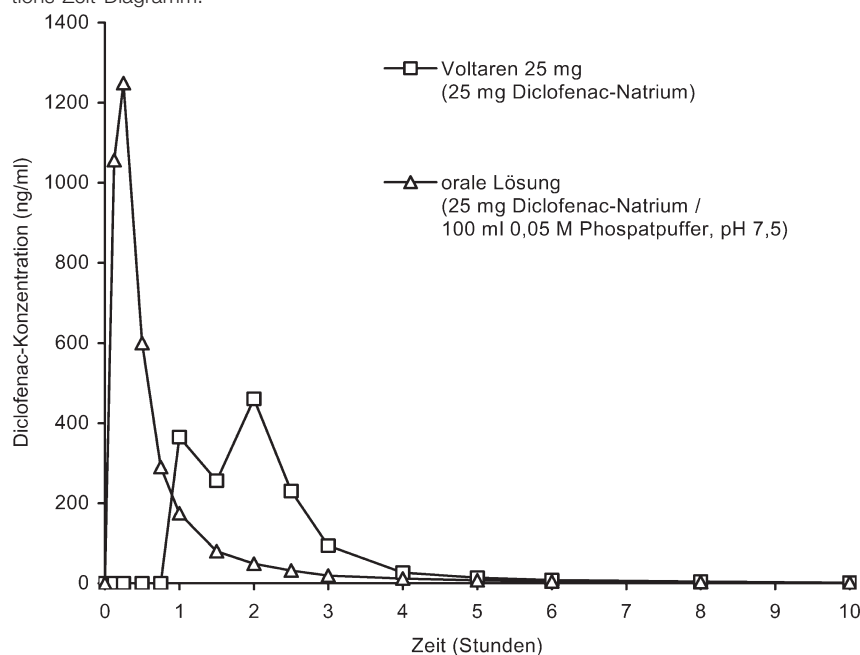


Tabelle 5: Bioverfügbarkeit Voltaren 50 mg

Parameter Mittelwert ± SD	Testpräparat Voltaren 50 mg magensaft-resistente Tabletten (50 mg Diclofenac-Natrium)	Referenzpräparat Voltaren Dispers Tabletten (46,5 mg Diclofenac)
Maximale Plasmakonzentration (C_{max})	5007 ± 1477 (Nanomol/l)	3114 ± 796 (Nanomol/l)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max})	2,5 (1,5–3,5) (h)	0,33 (0,17–2,5) (h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC _(0-10 h)]	5185 ± 1114 (Nanomol × h/l)	4179 ± 1118 (Nanomol × h/l)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Bioverfügbarkeit

Voltaren 25 mg

Eine im Jahre 1991 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe nebenstehende Tabelle 4 und Abbildung 1

Voltaren 50 mg

Eine im Jahr 1991 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat Voltaren® Dispers (46,5 mg Diclofenac, entsprechend 50 mg Diclofenac-Natrium, Tabletten):

Siehe nebenstehende Tabelle 5 und Abbildung 2 auf Seite 7

Voltaren 100 mg retard

Eine im Jahre 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 3 auf Seite 7

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 dosisabhängige Zunahme von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet.

In tierexperimentellen 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

Voltaren 25 mg

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Macrogol (4000 und 6000), Talkum, Titandioxid, Polysorbat 80, Hypromellose, Povidon (K30), Eisen(III)-hydroxid-oxid, hochdisperses Siliciumdioxid, Poly[(acrylsäure-co-methacrylsäure)-co-(ethyl, methyl/acrylat, methacrylat)] (1:1), mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Crospovidon, Magnesiumstearat

Voltaren 50 mg

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Macrogol (4000 und 6000), Talkum, Titandioxid, Polysorbat 80, Hypromellose, Povidon (K30), Eisen(III)-hydroxid-oxid, hochdisperses Sili-

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

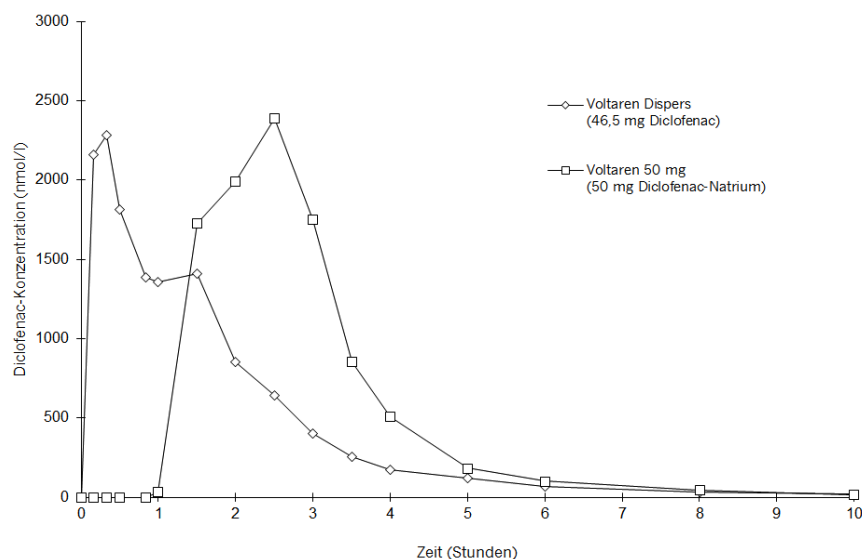
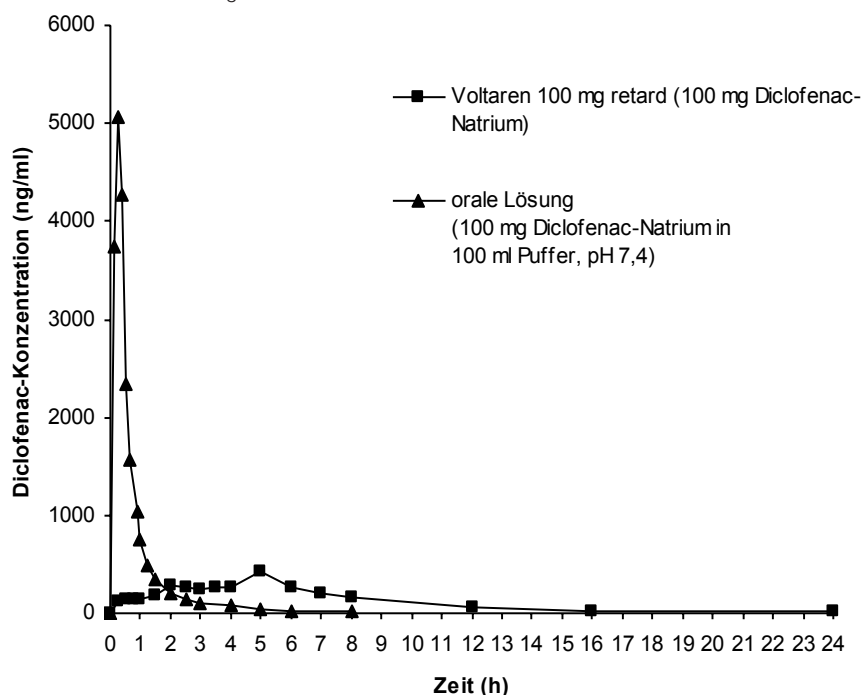


Tabelle 6: Bioverfügbarkeit Voltaren 100 mg retard

Parameter Mittelwert ± SD	Testpräparat Voltaren 100 mg retard (100 mg Diclofenac-Natrium)	Referenzpräparat Orale Lösung (100 mg Diclofenac-Natrium in 100 ml Puffer, pH 7,4)
Maximale Plasmakonzentration (C _{max})	590 ± 160 (Nanogramm/ml)	5410 ± 1680 (Nanogramm/ml)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max})	3,85 (0,25–8) (h)	0,28 (0,17–0,67) (h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC _(0–∞)]	2710 ± 550 (Nanogramm × h/ml)	3040 ± 640 (Nanogramm × h/ml)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

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



ciumdioxid, Poly[(acrylsäure-co-methacrylsäure)-co-(ethyl,methyl/acrylat,methacrylat)] (1:1), mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Crospovidon, Magnesiumstearat, Eisen(III)-oxid

Voltaren 100 mg retard

Sucrose, Talkum, Titandioxid, Polysorbat 80, Hexadecan-1-ol, Hypromellose, Povidon (K30), Eisen(III)-oxid (E172), hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol (8000), Magnesiumstearat, Cetylalkohol, Schellack, Butan-1-ol, Propylenglycol (E1520), Ammoniumhydroxid (E527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Voltaren 25 mg/– 50 mg/– 100 mg retard

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über + 25 °C lagern.

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/– 50 mg

Art des Behältnisses

Durchdrückpackung

20 magensaftresistente Tabletten
50 magensaftresistente Tabletten
100 magensaftresistente Tabletten
Packung für den Krankenhausbedarf

Voltaren 100 mg retard

Art des Behältnisses

Durchdrückpackung

20 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten
Packung für den Krankenhausbedarf

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

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

8. Zulassungsnummern

Voltaren 25 mg
2502.00.01

Voltaren 50 mg
14651.00.00

Voltaren 100 mg retard
14651.00.01

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Voltaren 25 mg
22.10.1982/16.08.2007

Voltaren 50 mg
07.10.1991/16.08.2007

Voltaren 100 mg retard
07.10.1991/16.08.2007

10. Stand der Information

September 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt