

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****Voltaren® Dispers**

46,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Tablette enthält 46,5 mg Diclofenac (entsprechend 50 mg Diclofenac-Natrium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Kurzzeitanwendung (max. 2 Wochen).

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 kleineren Operationen.

Hinweis zur Anwendung nach Operationen

Die Anwendung von Voltaren Dispers 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. Nach chirurgischen Eingriffen mit Blut- und Flüssigkeitsverlust darf die Anwendung erst dann erfolgen, wenn sich die renale Ausscheidung postoperativ normalisiert hat.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Der für Erwachsene empfohlene Dosierungsbereich von Voltaren Dispers liegt zwischen 1 und 3 Tabletten pro Tag, je nach Schwere der Erkrankung.

Erwachsene erhalten zu Beginn 3-mal täglich 1 Tablette.

Gegebenenfalls ist im weiteren Verlauf der Behandlung eine Dosisreduktion möglich.

Die jeweilige Tagesdosis sollte auf zwei oder drei Einzelgaben verteilt werden.

Eine maximale tägliche Gesamtdosis von 150 mg soll nicht überschritten werden.

Voltaren Dispers ist wegen zu hohem Wirkstoffgehalt bzw. wegen mangelnder individueller Dosierungsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet.

Art und Dauer der Anwendung

Eine Tablette Voltaren Dispers in einem Glas Wasser zerfallen lassen, umrühren und trinken. Gegebenenfalls im Glas verbliebene Reste erneut mit etwas Wasser einnehmen. Voltaren-Dispers-Tabletten dürfen nicht geteilt oder zerkaut werden.

Es empfiehlt sich, Voltaren Dispers – insbesondere bei Patienten mit empfindlichem Magen – während oder nach den Mahlzeiten einzunehmen. Voltaren Dispers kann zum Erreichen eines besonders schnellen Wirkeintritts auch vor den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine Anwendung auf nüchternen Magen sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Voltaren Dispers ist zur Kurzzeitanwendung (max. 2 Wochen) vorgesehen. Bei Notwendigkeit einer längeren Behandlung können andere, für eine länger dauernde Anwendung geeignete Darreichungsformen von Diclofenac angewendet werden. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme 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 PatientengruppenÄltere 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 (siehe Abschnitt 5.2)

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

Kinder und Jugendliche (jünger als 18 Jahre)

Voltaren Dispers ist wegen zu hohem Wirkstoffgehalt bzw. wegen mangelnder individueller Dosierungsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet.

**4.3 Gegenanzeigen**

Voltaren Dispers 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 Anti-rheumatika/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 Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR;
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4);
- schweren Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6);
- Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren;
- bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Gastrointestinale Wirkungen

Die Anwendung von Voltaren Dispers in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-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).

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

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 Be-

handlung 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 Dispers 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 Dispers 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 eine regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion angezeigt. Voltaren sollte 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 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 Extrazellulärflüssigkeitsvolumens 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 Dispers, wird eine Überwachung des Blutbildes empfohlen. Unter der Therapie mit Voltaren Dispers kann es wie auch unter anderen NSAR zu einer vorübergehenden Hemmung der Thrombozytenaggregation kommen. Patienten mit Störun-

gen der Hämostase sollten daher sorgfältig überwacht werden.

#### Sonstige Hinweise

Voltaren Dispers 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 Dispers 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 Atemtraktes (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 Einnahme von Voltaren Dispers 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 Dispers 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.

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

##### Glukokortikoide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen, wie z. B. 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 Dispers 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) 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 vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

##### Probenecid

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

##### 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-Konzentration von Diclofenac kommen.

##### Chinolon-Antibiotika

Vereinzelte wurde über zerebrale Krämpfe berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige 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 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 postimplantä-

rem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Diclofenac nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

– 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.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

Die Anwendung von Voltaren Dispers 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 Dispers in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Voltaren Dispers, insbesondere in höherer Dosierung, zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Beeinträchtigung des Sehvermögens und Schwindel auftreten können, kann im



Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

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 Arzneimittelwirkungen beinhalten solche, die bei Voltaren Dispers und/oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac berichtet wurden, sowohl bei Kurzzeit- als auch bei Langzeitanwendung.

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

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

Schnellfreisetzung orale Darreichungsformen von Diclofenac können eine erhöhte Magenunverträglichkeit aufweisen.

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

### Herzerkrankungen

Gelegentlich\*: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Brustschmerz

Sehr selten: Ödeme

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

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

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

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Zentralknervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit

Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Zittern, Schlaganfall

### Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- und Doppeltsehen)

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindel

Sehr selten: Tinnitus, vorübergehende Hörstörungen

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Häufig: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchschmerz, Bauchkrämpfe, Appetitlosigkeit sowie gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)

Gelegentlich: Hämatemesis, Meläna, blutiger Durchfall

Selten: Gastritis

Sehr selten: Stomatitis (einschließlich ulzerative Stomatitis), Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. Colitis, blutende Colitiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa), 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: Nierengewebsschädigungen (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 Dispers 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 (systemischem Lupus erythematoses, Mischkollagenosen) 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 Dispers nicht mehr einzunehmen. Selten: Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock)

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem einschließlich Gesichtsoedem, Zungenschwellung, Schwellung des inneren Kehlkopfs mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Tachykardie, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock

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

Sehr selten: Allergisch bedingte Vaskulitis oder Pneumonitis

### Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen

Gelegentlich: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie (akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus, sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome)

Sehr selten: Leberzellnekrose, Leberinsuffizienz

Die Leberwerte sollen daher 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](http://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, Bewusstseinseintrübung 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 symptomatisch.

Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind für die Elimination von NSAR, einschließlich Diclofenac, wegen ihrer hohen Proteinbindung 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 tiereperimentellen 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 Unbedenklichkeit 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 aufwiesen, wobei der Unterschied statistisch signifikant war ( $p < 0,05$ ). Die Anzahl der empfindlichen Gelenke nahm unter Diclofenac und ASS ab, jedoch unter Placebo zu. Bei einer zweiten randomisierten, doppelblinden, 6-wöchigen Parallelgruppenstudie bei Kindern im Alter von 4 bis 15 Jahren mit JRA/JIA war die Wirksamkeit von Diclofenac (tägliche 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 von Voltaren Dispers wird Diclofenac schnell und von der Magenfüllung abhängig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden bei Einnahme auf nüchternen Magen im Mittel nach etwa einer Stunde (Medianwert) 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.

##### Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1991 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat

**Voltaren® 50 mg** (50 mg Diclofenac-Natrium, magensaftresistente Dragées):

Siehe Tabelle unten und Abbildung auf Seite 6

Vergleiche der Plasmaspiegelkurven nach intravenöser bzw. oraler Applikation von radioaktiv markiertem Diclofenac zeigen, dass auch bei oraler Anwendung die Gesamtmenge der Substanz den systemischen Kreislauf erreicht. Hierbei handelt es sich zu ca. 54 % um unveränderte Wirksubstanz, im Übrigen um teilweise ebenfalls aktive Metaboliten (First-pass-Metabolismus, siehe oben). Im Vergleich zu **Voltaren® 50 mg** beträgt die Bioverfügbarkeit von Diclofenac aus Voltaren Dispers ca. 81 %.

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

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

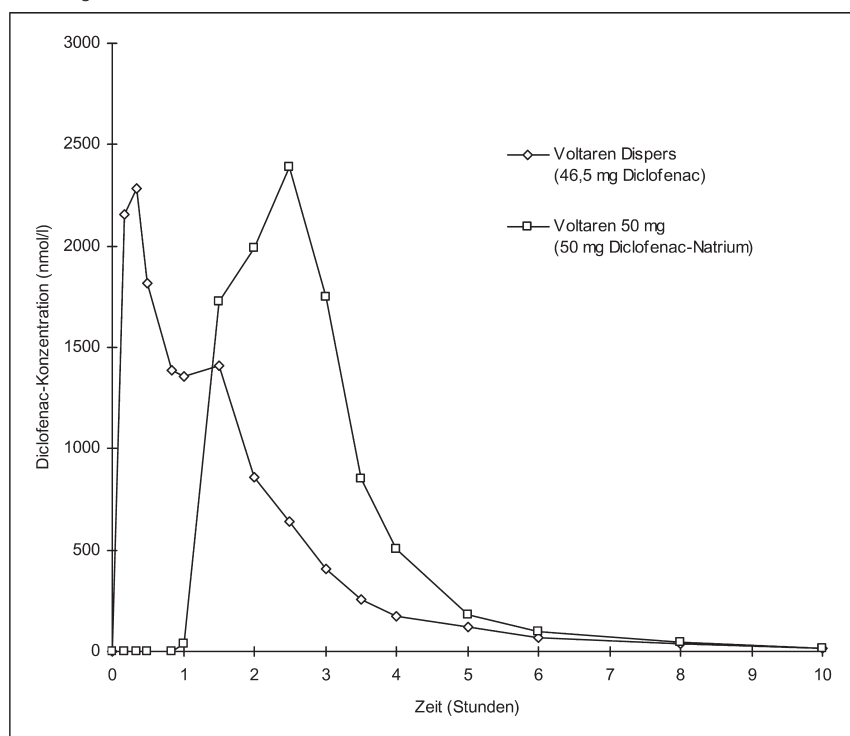
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-

Parameter Mittelwert ± SD	Voltaren Dispers 50 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (46,5 mg Diclofenac)	Voltaren 50 mg magsaftresistente überzogene Tabletten (50 mg Diclofenac-Natrium)
Maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ):	3114 ± 796 (Nanomol/l)	5007 ± 1477 (Nanomol/l)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ):	0,33 (0,17–2,5)*(h)	2,5 (1,5–3,5)*(h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	4179 ± 1118 (Nanomol × h/l)	5185 ± 1114 (Nanomol × h/l)

\* Median mit Bereich

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

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



Natrium, hydriertes Rizinusöl, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll 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

Opake PVC/PE/PVDC/Aluminiumblisters

20 Tabletten

30 Tabletten

Packung für Krankenhausbedarf mit 600 Tabletten

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](http://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

## Mitvertriebe

Novartis Vertriebs GmbH  
90327 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Marketing GmbH  
90327 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Distributions GmbH  
90327 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Arzneimittel GmbH  
90327 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653

## 8. Zulassungsnummer

6164351.00.00

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

11.02.1999

## 10. Stand der Information

September 2014

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt