

## Diclofenac "1A Pharma" retard 75 mg-Tabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

#### Diclofenac 1A Pharma retard 75 mg-Tabletten

1 Retardtablette enthält 75 mg Diclofenac-Natrium:

12,5 mg Diclofenac-Natrium schnell freisetzend und 62,5 mg Diclofenac-Natrium langsam freisetzend;

**sonstige Bestandteile:** 41,75 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

#### Retardtablette

#### Diclofenac 1A Pharma retard 75 mg-Tabletten

Weiß-rosa gefärbte, runde, flache Zweischichttableten mit sofortiger und verzögerter Wirkstofffreisetzung, 7 mm Durchmesser

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- Akuten Gelenkentzündungen, einschließlich Gichtanfall
- Chronischen Gelenkentzündungen, insbesondere rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthrit)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und andere entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen, einschließlich entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen
- Weichteilrheumatismus
- Schmerzhaftes Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen

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

Diclofenac wird in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag. Diclofenac ist dafür auch in niedriger dosierten Darreichungsformen erhältlich.

#### Diclofenac 1A Pharma retard 75 mg-Tabletten

Erwachsene erhalten 1 Retardtablette (entsprechend 75 mg Diclofenac-Natrium). Über den Tag verteilt können insgesamt 2 Retardtabletten (entsprechend 150 mg Diclofenac-Natrium) verabreicht werden.

#### Diclofenac 1A Pharma retard 150 mg-Tabletten

Erwachsene erhalten 1 Retardtablette (entsprechend 150 mg Diclofenac-Natrium). Die empfohlene Dosierung entspricht der maximalen Tagesdosis und soll nicht überschritten werden.

#### Ältere Personen (ab 65 Jahren):

Bei älteren Personen ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt: (siehe Abschnitt 4.3). Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Personen die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4). Diclofenac ist dafür auch in niedriger dosierten Darreichungsformen erhältlich.

#### Kinder und Jugendliche:

Für die Dosierung liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, weshalb eine Anwendung von Diclofenac bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren nicht empfohlen wird.

Diese Darreichungsform von Diclofenac ist aufgrund ihrer Dosisstärke für Kinder und Jugendliche nicht geeignet.

#### Leberfunktionsstörungen:

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Diclofenac kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### Nierenfunktionsstörungen:

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist Diclofenac kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### Art und Dauer der Anwendung

Diclofenac 1A Pharma retard-Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Diclofenac 1A Pharma während der Mahlzeiten einzunehmen.

Diclofenac 1A Pharma retard – Tabletten sind zur Kurzzeitanwendung (max. 2 Wochen) vorgesehen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Patienten, bei denen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Anti-Rheumatika (NSAR) Asthmaanfälle ausgelöst oder verstärkt wurden, Urtikaria oder akute Rhinitis auftraten
- zerebrovaskuläre Blutungen
- akute starke Blutungen
- aktive Magen- oder Darmulzeration, -blutung oder -perforation
- rezidivierende peptische Ulzera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung in der Anamnese)
- gastrointestinale Blutung oder Perforation - ausgelöst durch NSAR Therapie - in der Anamnese
- schwere Leber-, Nieren- oder Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- Störungen der Hämatopoese, Knochenmarkschädigungen
- hämorrhagische Diathese
- Porphyrrie
- letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

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

Bei älteren Personen treten unter NSAR Therapie häufiger Nebenwirkungen auf – insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die auch tödlich sein können (siehe auch Abschnitt 4.2).

#### Gastrointestinaltrakt:

Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden sind sorgfältig zu überwachen.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAR gemeldet; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit Warnsymptomen aber auch ohne Warnsymptome und mit aber auch ohne Vorgeschichte von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Wie mit allen NSAR ist bei der Verschreibung von Diclofenac an Patienten mit Symptomen die gastrointestinale Störungen vermuten lassen oder mit einer Anamnese mit Hinweisen auf Magen- oder Darmulzeration, Blutung oder Perforation besondere Vorsicht und spezielle Überwachung geboten (siehe Abschnitt 4.3). Das Risiko für eine gastrointestinale Blutung erhöht sich mit steigender NSAR-Dosis sowie bei Patienten mit einer Krankengeschichte mit Ulkuskrankheit, vor allem im Falle von Komplikationen mit Blutung oder Perforation sowie bei älteren Patienten.

Zur Verminderung des Risikos für gastrointestinale Reaktionen bei Patienten mit einer Krankengeschichte mit Ulkuskrankheit, vor allem im Falle von Komplikationen mit Blutung oder Perforation sowie bei älteren Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis eingeleitet und weitergeführt werden.

Ein Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Protonenpumpenhemmer oder Misoprostol) sollte bei solchen Patienten erwogen werden wie auch bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) oder andere Substanzen enthalten, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können.

Patienten mit einer Krankengeschichte mit gastrointestinalen Beschwerden, vor allem ältere Patienten, sollten alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (vor allem gastrointestinale Blutungen) ihrem Arzt melden. Vorsicht wird auch bei Patienten empfohlen, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für eine gastrointestinale Ulzeration oder Blutung erhöhen könnten, wie etwa systemische Kortikosteroide, Antikoagulantien (wie z.B. Warfarin), Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5)

Falls bei Patienten unter Behandlung mit Diclofenac eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Eine sorgfältige ärztliche Überwachung erfordern Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, da es zu einer Exazerbation dieser Krankheiten kommen könnte (siehe Abschnitt 4.8).

#### Leber:

Eine sorgfältige ärztliche Überwachung bei der Verschreibung von Diclofenac erfordern Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion, da es zu einer Exazerbation dieser Beeinträchtigung kommen könnte.

Wie bei anderen NSARs kann es auch bei Diclofenac zu einer Erhöhung von einem oder mehreren Leberenzymen kommen. Als vorsorgliche Maßnahme wird bei längerer Anwendung von Diclofenac die Überwachung der Leberfunktion empfohlen. Diclofenac sollte abgesetzt werden, falls eine Leberfunktionsstörung anhält oder sich verschlimmert, und falls klinische Zeichen und Symptome, die auf eine Erkrankung der Leber hinweisen, oder andere Manifestationen (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.) auftreten. Hepatitis kann ohne Prodromalsymptome auftreten.

Bei Patienten mit hepatischer Porphyrrie siehe Abschnitt 4.3 (Diclofenac kann eine Attacke auslösen).

#### Kreislauf, Niere, Elektrolyt- und Wasserhaushalt:

Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer Behandlung mit NSAR berichtet wurden, ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Hypertonie in der Anamnese, bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika oder andere Arzneimittel mit einem möglichen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion einnehmen. (siehe auch „Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte“)

Bei Patienten mit Flüssigkeitsmangel im Extrazellulärraum jeglicher Ursache, z.B. während der peri- bzw. postoperativen Phase großer chirurgischer Eingriffe ist wegen möglicher Blutungs-, Elektrolyt- und Volumenkomplikationen besondere Vorsicht geboten.

Als vorsorgliche Maßnahme wird, wenn in solchen Fällen Diclofenac Verwendung findet, die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Das Risiko unerwünschter renaler Wirkungen ist erhöht, wenn Diclofenac und ACE Hemmer gleichzeitig angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.5)

### **Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:**

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR - Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hoher Dosierung (150mg/Tag) und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

### **Haut:**

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (s. 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 soll Diclofenac abgesetzt werden.

Besondere Vorsicht ist geboten bei systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen. Es wurden bei diesen Grunderkrankungen unter NSAR Therapie Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Bewusstseinsstrübung berichtet. (siehe Abschnitt 4.8 / Erkrankungen des Nervensystems).

### **Überempfindlichkeitsreaktionen:**

Bei Patienten mit Asthma, saisonaler allergischer Rhinitis, Schwellungen der Nasenschleimhaut (z.B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiver Lungenkrankheit oder chronischen Atemwegsinfektionen (vor allem in Verbindung mit Symptomen von der Art einer allergischen Rhinitis) sind Reaktionen auf NSARs wie Asthmaexazerbationen (sogenannte Intoleranz für Analgetika/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria häufiger als bei anderen Patienten. Daher werden bei diesen Personen besondere Vorsichtsmassnahmen empfohlen (Bereitschaft für einen Notfall). Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Substanzen allergische Reaktionen wie etwa Hautreaktionen, Pruritus oder Urtikaria zeigten.

Wie bei anderen NSARs können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auch dann auftreten, wenn das Medikament zuvor noch nicht angewandt wurde.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie bei Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Gesichtsoedemen, Schwellungen in den Atemwegen (z.B. Kehlkopfschwellung), Luftnot, Asthma, Herzjagen, Hautreaktionen (Erythem, Exanthem, Urticaria, Juckreiz) und/oder Blutdruckabfall die Einnahme/Anwendung des vermutlichen Auslösers beenden und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

### **Blutgerinnung:**

Besondere Vorsicht (Überwachung) ist erforderlich bei Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie – siehe auch Abschnitt 4.3. Wie andere NSARs kann auch Diclofenac in höheren Dosen vorübergehend einen Schritt der Thrombozytenaggregation hemmen.

### **Zentralnervensystem:**

Vorsicht ist erforderlich bei schweren psychischen Erkrankungen, Epilepsie und Parkinsonismus – siehe auch Abschnitt 4.8 / Erkrankungen des Zentralnervensystems.

### **Allgemeine Hinweise:**

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Diclofenac - wie auch andere NSARs - die Symptome einer Infektion (z.B. Schmerzen) verschleiern. Die Patienten sollten darüber informiert werden, bei Weiterbestehen oder Verschlimmerung von Schmerzen und anderer Entzündungszeichen wie z.B. bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens sowie beim Auftreten von Fieber unter der Therapie, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

### **Analgetikainduzierter Kopfschmerz**

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

### **Nierenschädigung**

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann - insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe - zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

### **Alkohol**

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

### **Kinderwunsch**

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

### **Laborkontrollen:**

Je nach Dauer der Behandlung mit Diclofenac sind Kontrollen des Serumionogramms, des Säuren-Basen-Haushalts und der Wasserbilanz sowie der Leberenzymaktivitäten im Serum, der Nierenfunktion, des Blutbilds, der Blutgerinnung und Hämokulttests angezeigt.

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antidiabetika sollten die Blutzuckerwerte überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kalium sparenden Diuretika sind die Kaliumspiegel im Serum zu überwachen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien sollte die Blutgerinnung überwacht werden.

Weitere Empfehlungen siehe unter Abschnitt 4.5.

### **Lactose:**

1 Diclofenac 1A Pharma retard 75 mg-Tablette enthält 41,75 mg Lactose-Monohydrat.

1 Diclofenac 1A Pharma retard 150 mg-Tablette enthält 83,50 mg Lactose-Monohydrat.

Patienten mit bestimmten seltenen erblichen Stoffwechselerkrankungen (Lapp-Lactase-Mangel, Galaktoseunverträglichkeit oder Glucose-Galaktose-Malabsorptionssyndrom) sollten Diclofenac 1A Pharma nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Kombination von Diclofenac mit:	Mögliche Reaktionen:
Andere NSAR	Verstärkung der Nebenwirkungen (Kombination wird nicht empfohlen)
Acetylsalicylsäure	wechselseitige Verminderung der Serumkonzentrationen bei additivem Risiko einer gastrointestinalen Schädigung (Kombination wird nicht empfohlen)
Herzglycoside	Erhöhung von deren Blutspiegel – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung ist empfohlen
Chinolone	Es wurden Krämpfe berichtet (Kombination wird nicht empfohlen)
Zidovudine	Erhöhung des Hämatoxizitätsrisikos
Kortikosteroide	Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Thrombozytenaggregations-hemmende Arzneimittel Antikoagulantien	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4) NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien verstärken (siehe Abschnitt 4.4) erhöhtes Blutungsrisiko möglich (Kontrolle des Gerinnungsstatus ist empfohlen)
Phenytoin	Erhöhung des Phenytoin-Blutspiegels möglich – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung ist empfohlen
Selektive Serotonin-Wieder-aufnahmehemmer Moclobemid	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4) Verstärkung der Diclofenac-Wirkung
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel – eine Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung ist empfohlen
Probenecid Sulfipyrazon	Verzögerung der Ausscheidung von Diclofenac (Dosisreduktion von Diclofenac und besondere Überwachung empfohlen)
Kaliumsparende Diuretika	Verstärkung der Wirkung und Gefahr der Hyperkaliämie (Blutdruckkontrolle und Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen)
Triamteren	Nierenversagen möglich
Diuretika	Verstärkung des Risikos durch Diclofenac ausgelöster Nephrotoxizität (Kontrolle der Nierenfunktion ist empfohlen, auf ausreichende Hydratierung achten)
Furosemid und andere Schleifendiuretika	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen sind empfohlen)
Antihypertensiva	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen sind empfohlen)
ACE-Hemmer Angiotensin-II-Antagonisten	Verstärkung des Risikos der Nephrotoxizität durch die Hemmung der Cyclooxygenase (akutes Nierenversagen ist möglich, bes. bei exsikkierten Personen) und erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie (Kontrolle der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen, auf ausreichende Hydratierung achten)
Methotrexat	Gabe von Diclofenac weniger als 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Methotrexat kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und in der Folge die Toxizität dieser Substanz verstärken (Kombination ist zu vermeiden – alternativ strikte Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion empfohlen)
Cyclosporin	Verstärkung des Risikos gastrointestinaler Schäden, Nephro- und Hepatotoxizität (Kombination vermeiden bzw. Diclofenac niedriger dosieren; Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion ist empfohlen)
Tacrolimus	Nierenversagen (Kombination soll vermieden werden)
Orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich

Alkohol	(vermehrte Blutzuckerkontrollen sind empfohlen) Erhöhte Gefahr des Auftretens und der Verstärkung von gastrointestinalen Blutungen (Kombination sollte vermieden werden)
---------	---

#### 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 post-implantärem 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 Schwangerschaftstrimenon 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 Schwangerschaftstrimenon 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 thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

##### **Stillzeit**

Wie andere NSAR's gehen der Wirkstoff Diclofenac und seine Abbauprodukte in geringen Mengen in die Muttermilch über. Deshalb sollte Diclofenac während der Stillzeit nicht eingenommen werden, um nachteilige Folgen für den Säugling zu vermeiden.

##### **Fertilität**

Die Anwendung von Diclofenac 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 Diclofenac in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Diclofenac in höheren Dosen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Gastrointestinale Ulcera, 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, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hoher Dosierung (150 mg/Tag) und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

Die folgenden Nebenwirkungen umfassen Nebenwirkungen, die mit Diclofenac Tabletten und/oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac bei kurzfristiger oder längerfristiger Anwendung berichtet wurden:

##### **Herzerkrankungen**

**Sehr selten:** Palpitationen, Brustschmerzen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

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

##### **Erkrankungen des Nervensystems**

**Häufig:** Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

**Selten:** Schläfrigkeit.

**Sehr selten:** Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Ängstlichkeit, Zittern, Desorientierung, Krämpfe, Gehirnschlag.

**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.

##### **Augenerkrankungen**

**Sehr selten:** Sehstörungen (Verschwommen- und Doppeltsehen).

##### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

**Sehr selten:** Tinnitus, vorübergehende Hörstörungen.

##### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

**Selten:** Asthma (einschließlich Atemnot).

**Sehr selten:** Pneumonitis.

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

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

**Häufig:** Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe, Inappetenz sowie gastrointestinale Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).

**Gelegentlich:** Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall.

**Sehr selten:** Pankreatitis, Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Verstärkung einer Colitis oder eines Morbus Crohn, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Obstipation.

##### **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.

##### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

**Häufig:** Hautausschlag (Rash).

**Gelegentlich:** Alopezie.

**Selten:** Urticaria.

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

##### **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.

##### **Gefäßerkrankungen**

**Sehr selten:** Hypertonie, Gefäßentzündung.

##### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

**Häufig:** Lokal (bei Injektionslösung): brennendes Gefühl, lokal (bei Suppositorien): Reizerscheinungen mit schmerzhaftem Stuhlgang, blutige Schleimabsonderungen.

**Gelegentlich:** Lokal (bei Injektionslösung): Schmerzen, Reizerscheinungen, Verhärtung, Ödeme.

**Sehr selten:** Lokal (bei Injektionslösung): Abszesse, lokale Fettgewebs- oder Hautnekrosen.

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

**Häufig:** Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken.

**Gelegentlich:** Urticaria.

**Sehr selten:** Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock.

**Sehr selten:** allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis.

##### **Leber- und Gallenerkrankungen**

**Häufig:** Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen).

**Gelegentlich:** Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus.

**Sehr selten:** fulminante Hepatitis, Leberversagen.

## **Psychiatrische Erkrankungen**

**Sehr selten:** Psychotische Reaktionen, Depression, Angstgefühle, Alpträume.

Die PatientInnen sollten gegebenenfalls darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie beim Auftreten dieser Symptome die Anwendung des Arzneimittels unterbrechen und unverzüglich ärztlichen Rat suchen müssen:

- Magenbeschwerden, Sodbrennen oder Schmerzen im Bauch
- Erbrechen von Blut, Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Urin
- Hautreaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- erschwerte Atmung, Atemnot oder Kurzatmigkeit, Schwellungen im Kopfbereich
- Gelbfärbung der Haut oder Augen
- starke Abgeschlagenheit mit Appetitlosigkeit
- anhaltende Halsschmerzen, Wunden im Mund, Abgeschlagenheit oder Fieber
- Nasenbluten, Hautblutungen
- Schwellungen im Gesicht, an den Füßen oder den Beinen
- starke Kopfschmerzen oder Nackensteifigkeit
- Schmerzen in der Brust
- Eintrübung des Bewusstseins

### **4.9 Überdosierung**

#### **Symptome**

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit bis zur Bewusstlosigkeit und Krampfanfälle auftreten. Des Weiteren kann es zu Tinnitus, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen. Ferner sind das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen sowie Funktionsstörungen der Leber und der Nieren, Hypotension, Atemdepression und Zyanose möglich.

#### **Behandlung**

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch unter Kontrolle der Vitalfunktionen. Entfernung der Medikamentenreste durch Magenspülung, Gabe von Aktivkohle und Laxans. 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 wegen der hohen Proteinbindung nicht-steroidaler Antiphlogistika wahrscheinlich nicht hilfreich.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen

ATC Code: M01A B05

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.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### **Absorption**

Diclofenac wird nach Passage durch den Magen vollständig resorbiert. Aufgrund der besonderen galenischen Zubereitung der Diclofenac 1A Pharma retard 75 mg /150 mg – Tabletten werden 12,5/25 mg des Wirkstoffes rasch im Magen freigesetzt, während 62,5/125 mg Diclofenac über einen Zeitraum von mehr als 12 Stunden im Magen-Darmtrakt kontinuierlich freigesetzt und absorbiert werden. Dadurch werden einerseits rasch therapeutische Plasmakonzentrationen erreicht, andererseits wird die therapeutische Wirksamkeit während des Dosierungsintervalls gewährleistet.

#### **Distribution**

Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-Pass-Effekt. Nur 35-70 % des resorbierten Wirkstoffs erreichen unverändert die posthepatische Zirkulation.

#### **Metabolisierung**

Etwa 30 % des Wirkstoffes werden metabolisiert mit den Faeces ausgeschieden.

#### **Elimination**

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 %.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien mit Diclofenac zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Betreffend chronische Toxizität liegen Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies vor. Nur im toxischen Dosisbereich traten Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt und Veränderungen im Blutbild auf.

Diclofenac hatte keinen Einfluss auf die Fertilität der Elterntiere (Ratten) oder die prä-, peri- und postnatale Entwicklung der Jungtiere. An Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. In verschiedenen Untersuchungen wurden weder in vitro noch in vivo mutagene Wirkungen gefunden, und Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben kein karzinogenes Potential.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Eisenoxid rot (E 172), gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PP/Aluminium-Blisterepackung

PVC/Aluminium-Blisterepackung

Diclofenac 1A Pharma retard 75 mg-Tabletten:

Packungsgrößen: 14, 28 Stück.

Diclofenac 1A Pharma retard 150 mg-Tabletten:

Packungsgrößen: 14 Stück.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. Inhaber der Zulassung:** 1A Pharma, Wien.

**8. Zulassungsnummer:** 1-26696

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 22. September 2006.

**10. Stand der Information:** Februar 2010.

**Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 14 ST (EKO: G) [4.05], 28 ST (EKO: G) [7.05]