



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclofenac-Natrium Micro Labs 75 mg Retardtabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 75 mg Diclofenac-Natrium, entsprechend 69,8 mg Diclofenac.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 65,0 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Rosafarbene, leicht geschwungene, dreieckige, ca. 8,5 mm lange, bikonvexe filmüberzogene Retardtablette ohne Prägung.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- Akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- Chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen
- Entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- Schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen

Diclofenac-Natrium Micro Labs ist bei Erwachsenen indiziert.

Wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung aus Diclofenac-Natrium Micro Labs, ist dieses Arzneimittel nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Eine Einzeldosis beträgt maximal 75 mg Diclofenac-Natrium.

Alter	Einzeldosis in mg	Maximale Tagesdosis in mg
Erwachsene	75 mg Diclofenac-Natrium	75 bis 150 mg Diclofenac-Natrium

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

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Diclofenac-Natrium Micro Labs über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Bei der Langzeittherapie sollte die Tagesgesamtosis je nach Ansprechen der Therapie, wenn möglich, auf 75 mg Diclofenac-Natrium reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Diclofenac-Natrium Micro Labs ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Die niedrigste wirksame Dosis sollte verwendet werden. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Patienten 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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Retardtablette wird unzerkaut im Ganzen mit einem Glas Wasser, vorzugsweise während einer Mahlzeit, eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Aktives Magen- oder Darmgeschwür, Blutung oder Perforation;

- Ungeklärte Blutbildungsstörungen;
- Zerebrovaskuläre Blutungen oder andere aktive Blutungen;
- Magen-Darm-Blutungen oder Perforation in der Anamnese, im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR); bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung;
- Letztes Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- Schwere Leberinsuffizienz oder schwere Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4);
- Wie bei anderen NSAR ist Diclofenac auch bei Patienten kontraindiziert mit bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Urtikaria oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Vergangenheit;
- Kinder und Jugendliche

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und Gastrointestinale Effekte sowie kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte in diesem Abschnitt).

Die Anwendung von Diclofenac-Natrium Micro Labs mit anderen NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2), sollte vermieden werden, da es keine Hinweise für einen synergistischen Nutzen gibt und sich Nebenwirkungen möglicherweise verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist bei älteren Patienten aus grundsätzlichen medizinischen Gründen angebracht. Insbesondere wird empfohlen, dass bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste noch wirksame Dosis angewendet wird.

Wie bei anderen NSAR können auch bei Diclofenac, ohne vorherigen Kontakt mit dem Arzneimittel, in seltenen Fällen allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstellig werden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Bei den ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Einnahme von Diclofenac-Natrium Micro Labs muss die Anwendung 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.

Gastrointestinale Effekte

Gastrointestinale (GI) Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich sein können, wurden mit 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.

Sie haben im Allgemeinen bei älteren Patienten schwerwiegendere Konsequenzen. Wenn es bei Patienten unter Diclofenac zu Magen-Darm-Blutungen oder Ulzerationen kommt, ist die Behandlung abzubrechen.

Wie bei allen NSAR, einschließlich Diclofenac, ist eine enge medizinische Überwachung zwingend erforderlich und bei der Anwendung von Diclofenac ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit Symptomen, die auf gastrointestinale (GI) Erkrankungen hinweisen oder die eine Anamnese haben, die auf Magen- oder Darm-Geschwür, Blutung oder Perforation hinweist (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis und bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen wie Blutung oder Perforation. Nebenwirkungen von NSAR treten bei älteren Patienten häufiger auf, insbesondere Magen-Darm-Blutungen und -Perforationen, welche tödlich sein können.

Um das Risiko gastrointestinaler Toxizität bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung und Perforation, und bei älteren Patienten zu reduzieren, sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und beibehalten werden.

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, sollte eine Kombinationstherapie

mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Protonenpumpenhemmer oder Misoprostol) in Betracht gezogen werden.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere ältere Patienten, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum melden (vor allem gastrointestinale Blutungen). Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzerationen oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. systemische Kortikosteroide, Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe Abschnitt 4.5).

Eine sorgfältige medizinische Überwachung und Vorsicht ist auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn geboten, weil sich ihr Zustand verschlimmern kann (siehe Abschnitt 4.8).

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomosenneck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen.

Hepatische Effekte

Eine engmaschige medizinische Überwachung ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erforderlich, da sich ihr Zustand verschlimmern kann.

Wie bei anderen NSAR, einschließlich Diclofenac, können sich die Werte von einem oder mehreren Leberenzymen erhöhen. Bei länger dauernder oder wiederholter Behandlung mit Diclofenac, ist eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion als Vorsichtsmaßnahme angezeigt. Wenn anormale Leberfunktionstests anhalten oder sich verschlechtern, wenn sich klinische Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung entwickeln oder wenn andere Manifestationen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag), muss die Behandlung mit Diclofenac sofort abgebrochen werden. Hepatitis kann bei der Anwendung von Diclofenac ohne Prodromalsymptome auftreten.

Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac bei Patienten mit Leber-Porphyrurie verwendet wird, da es einen Anfall auslösen kann.

Renale Effekte

Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Behandlung, einschließlich Diclofenac, berichtet wurden, ist besondere Vorsicht geboten, bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, älteren Patienten, Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika oder Arzneimitteln, die eine erhebliche Auswirkung auf die Nierenfunktion haben können und bei Patienten mit erheblichem extrazellulärem Volumenmangel jeglicher Ursache, zum Beispiel vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Überwachung der Nierenfunktion wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, wenn Diclofenac in solchen Fällen angewendet wird. Ein Abbruch der Therapie führt üblicherweise zu einer Wiederherstellung des Zustandes vor Behandlungsbeginn.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxilumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren NSAR berichtet. Wenn Tenofovirdisoproxilumarat gleichzeitig mit einem NSAR angewendet wird, sollte die Nierenfunktion angemessen überwacht werden.

Hauteffekte

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Diclofenac-Natrium Micro Labs abgebrochen werden.

Wie bei anderen NSAR können auch bei Diclofenac in seltenen Fällen allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auftreten, ohne dass eine frühere Exposition gegenüber dem Wirkstoff vorliegt.

Überempfindlichkeitsreaktionen können sich auch zu einem Kounis-Syndrom entwickeln, einer schweren allergischen Reaktion, die zu einem Myokardinfarkt führen kann. Zu den ersten Symptomen solcher Reaktionen können Schmerzen in der Brust gehören, die mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac zusammenhängen.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit einer Vorgeschichte von Hypertonie und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I) wird empfohlen, da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie 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.

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.

Atemwegs- und allergische Erkrankungen

Bei Patienten mit Asthma, Heuschnupfen, Schwellung der Nasenschleimhaut (d.h. Nasenpolypen), chronisch obstruktive Lungenerkrankungen oder chronischen Infektionen der Atemwege (besonders im Zusammenhang mit Symptomen, wie sie bei einer allergischen Rhinitis auftreten), treten Reaktionen auf NSAR wie Asthma-Exazerbationen (sogenannte Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria häufiger als bei anderen Patienten auf. Daher wird bei diesen Patienten besondere Vorsicht empfohlen (Notfallbereitschaft). Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Substanzen überempfindlich reagieren, z.B. mit Hautreaktionen, Pruritus oder Urtikaria.

Wie andere Wirkstoffe, die die Prostaglandin-Synthetase-Aktivität hemmen, können Diclofenac und andere NSAR bei Patienten, die an Bronchialasthma leiden oder mit Bronchialasthma in der Anamnese, einen Bronchospasmus auslösen.

Hämatologische Effekte

Bei länger dauernder Anwendung von Diclofenac, wie auch mit anderen NSAR, wird die Überwachung des Blutbildes empfohlen. Wie andere NSAR, kann Diclofenac die Thrombozytenaggregation vorübergehend hemmen.

Patienten mit Störungen der Hämostase, Blutungsneigung oder hämatologischen Anomalien sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patienten mit den folgenden Bedingungen darf Diclofenac nur nach einer strengen Risiko-Nutzen-Analyse verwendet werden:

- Angeborene Störung des Porphyrin-Stoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrrie),
- Systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Mischkollagenose.

Eine besonders sorgfältige medizinische Überwachung wird in den folgenden Fällen erforderlich:

- Patienten unmittelbar nach großen chirurgischen Eingriffen,
- Patienten mit Atemwegs- und allergischen Erkrankungen,
- Patienten mit allergischen Reaktionen auf andere Substanzen,
- Patienten mit einem Infektionsrisiko.

Sonstige Hinweise

Bei länger dauernder Anwendung von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht mit erhöhten Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Während einer länger dauernden Behandlung mit Diclofenac wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

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.

Alkohol verstärkt die Nebenwirkungen von NSAR, insbesondere solche, die den Magen-Darm-Trakt und das zentrale Nervensystem betreffen.

Diclofenac-Natrium Micro Labs enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Diclofenac-Natrium Micro Labs nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac-Natrium Micro Labs und Digoxin, Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Wirkstoffe im Blut erhöhen. Die Serum-Lithium-Konzentration muss überwacht werden. Die Überwachung der Serum-Digoxin- und Serum-Phenytoin-Konzentrationen wird empfohlen.

Diuretika und Antihypertensiva

Wie bei anderen NSAR, kann die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit Diuretika oder Antihypertensiva (z.B. Beta-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten) eine Abnahme ihrer antihypertensiven Wirkung verursachen. Daher sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden, und der Blutdruck der Patienten, insbesondere älterer Patienten, sollte regelmäßig kontrolliert werden. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen und eine Kontrolle der Nierenfunktion sollte zu Beginn einer Kombinationstherapie

sowie anschließend in regelmäßigen Abständen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Diuretika und ACE-Hemmern aufgrund des erhöhten Risikos einer Nierentoxizität. Die gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Arzneimitteln kann mit einem erhöhten Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht werden, der deshalb regelmäßig kontrolliert werden sollte (siehe Abschnitt 4.4).

Andere NSAR und Kortikosteroide

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und anderen systemischen NSAR oder Kortikosteroiden kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Nebenwirkungen wie z. B. Magen-Darm-Geschwüre oder Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulation und thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe

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

Thrombozytenaggregationshemmer: Erhöhtes Risiko von Blutungen, insbesondere gastrointestinaler Art.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Die gleichzeitige Anwendung von systemischen NSAR, einschließlich Diclofenac und SSRI kann das Risiko von Magen-Darm-Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Antidiabetika

Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac zusammen mit oralen Antidiabetika angewendet werden kann ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Jedoch gibt es vereinzelt Berichte über hypoglykämische und hyperglykämische Wirkungen, die Dosisänderungen der Antidiabetika während der Anwendung von Diclofenac erforderlich machten. Deswegen wird bei gleichzeitiger Anwendung vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Methotrexat

Diclofenac kann die tubuläre renale Clearance von Methotrexat hemmen und daher zu ansteigenden Methotrexat-Spiegeln führen. Vorsicht wird empfohlen, wenn NSAR, einschließlich Diclofenac, innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Anwendung von Methotrexat angewendet wird, weil die Konzentration von Methotrexat im Blut ansteigen und zu einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen kann.

Tacrolimus

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (wie zum Beispiel Diclofenac) können die Nierentoxizität von Tacrolimus erhöhen.

Ciclosporin

Diclofenac, wie andere NSAR, kann die Nierentoxizität von Ciclosporin aufgrund seiner Wirkung auf die renalen Prostaglandine erhöhen. Deshalb soll es in niedrigeren Dosierungen angewendet werden, als bei Patienten, die kein Ciclosporin anwenden.

Chinolon-Antibiotika

Es gab vereinzelte Berichte von Krampfanfällen, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und NSAR zurückzuführen waren.

Colestipol und Cholestyramin

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

Potente CYP2C9-Inhibitoren

Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac zusammen mit potenten CYP2C9-Inhibitoren (wie z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon und Voriconazol) verschrieben wird, da es dabei infolge des Diclofenac-Stoffwechsels zu einem deutlichen Anstieg der Spitzenplasmakonzentration und der Exposition gegenüber Diclofenac kommen könnte.

Pentoxifyllin

Erhöhung des hämorrhagischen Risikos. Verstärken Sie die klinische Überwachung und überprüfen Sie die Blutungszeiten häufiger.

Mifamurtid

Bei hohen Dosen von NSAR kann Mifamurtid weniger wirksam sein (kontraindizierte Verbindung).

Nicorandil

Erhöhtes Risiko für ulzerative und hämorrhagische Verdauungsprobleme (Assoziationen, von denen abgesehen wird)

Cobimetinib

Erhöhtes Risiko von Blutungen. Klinische Überwachung (Assoziationen, die den Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung unterliegen)

Gemischte adrenerge-serotonerge Arzneimittel

Erhöhtes Risiko von Blutungen (CYP2C9-Inhibitoren)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch NSAR kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/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 frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen war von weniger als 1% auf etwa 1,5% erhöht bei Personen die NSAR erhielten.

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 embryofetaler Letalität führt.

Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Risiken bei der Anwendung ab der 12. Woche der Amenorrhoe bis zur Geburt:

Ab der 12. Woche der Amenorrhoe bis zur Geburt setzen alle NSAR, durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese, den Fötus einer Nierenschädigung aus:

- in utero, was bereits ab 12 Wochen der Amenorrhoe (Beginn der fetalen Diurese) beobachtet werden kann: Oligoamnion (meistens reversibel, wenn die Behandlung beendet), oder sogar Anamnion, insbesondere bei längerer Exposition.
- Bei der Geburt kann eine (reversible oder nicht reversible) Niereninsuffizienz fortbestehen, insbesondere im Falle einer späten und verlängerten Exposition (mit dem Risiko einer schweren verzögerten Hyperkalämie)

Risiken bei der Anwendung ab der 20. Schwangerschaftswoche

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac Oligohydramnion verursachen, das durch eine fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöst wird. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus wurde über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung im zweiten Trimenon berichtet, die sich in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung zurückbildete. Daher sollte Diclofenac während des ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittels nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wird Diclofenac von einer Frau, die ein Kind zu bekommen versucht, oder während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtagigen Exposition gegenüber Diclofenac sollte ab der 20. Schwangerschaftswoche eine pränatale Überwachung in Betracht gezogen werden. Diclofenac sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion festgestellt wird.

Im dritten Trimester der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fötus gefährden:

- Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Konstriktion/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertension);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

Die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein Anti-Aggregationseffekt, der schon bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen, was zu verzögerten oder verlängerten Wehen führt.

Daher ist Diclofenac während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung nach der 24. Woche der Amenorrhoe und bis zur Geburt:

Nach der 24. Woche der Amenorrhoe können NSAR den Fötus folgenden Risiken aussetzen

kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie): Eine Verengung des Ductus arteriosus kann ab Beginn des 6. Monats (nach der 24. Woche der Amenorrhoe) auftreten und zu fetalem oder neonatalem Rechtsherzversagen oder sogar zum Tod des Fötus in utero führen. Dieses Risiko ist umso größer, je näher die Einnahme des Arzneimittels am Ende der Schwangerschaft erfolgt (geringere Reversibilität). Diese Wirkung besteht auch bei einer Einzeldosis.

Am Ende der Schwangerschaft kann es bei der Mutter und dem Neugeborenen zu:

- eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit, eine gerinnungshemmende Wirkung, die schon bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann.
- Hemmung der Uteruskontraktionen, was zu verzögerten oder verlängerten Wehen führt



Die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein Anti-Aggregationseffekt, der schon bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen, was zu verzögerten oder verlängerten Wehen führt.

Sofern nicht unbedingt erforderlich, sollte dieses Arzneimittel einer Frau, die eine Schwangerschaft in Betracht zieht, oder während der ersten 5 Monate der Schwangerschaft (erste 24 Wochen der Amenorrhoe) nicht verschrieben werden. Wenn dieses Medikament einer Frau gegeben wird, die schwanger werden möchte oder weniger als 6 Monate schwanger ist, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein. Von einer längeren Anwendung wird dringend abgeraten.

Ab Beginn des 6. Monats (nach 24 Wochen Amenorrhoe) ist jede Einnahme dieses Arzneimittels, auch für eine Einzeldosis, kontraindiziert. Eine versehentliche Einnahme ab diesem Zeitpunkt rechtfertigt eine Überwachung des Herzens und der Nieren, des Fötus und / oder des Neugeborenen, je nach Expositionsdauer.

Die Dauer dieser Überwachung wird an die Eliminationshalbwertszeit des Moleküls angepasst.

Stillzeit

NSAR, gehen in die Muttermilch über, dieses Medikament wird während des Stillens nicht empfohlen.

Fertilität

Wie bei allen NSAR kann die Anwendung dieses Arzneimittels die weibliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigen da es den Eisprung beeinflusst. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden.

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

Diclofenac hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass, wenn verschwommenes Sehen, Benommenheit, Schwindel, Somnolenz oder andere Störungen des zentralen Nervensystems auftreten, es empfohlen wird, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Dieser Effekt wird in Verbindung mit Alkohol verstärkt.

4.8 Nebenwirkungen

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 gastrointestinale Blutungen können auftreten, manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten angeordnet, wobei die häufigsten als erste genannt werden unter Verwendung der folgenden Häufigkeitsangaben: Sehr häufig: ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar. Die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen umfassen solche der kurz- oder langzeitigen Anwendung.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis) im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von Diclofenac Anzeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten deshalb empfohlen, sofort den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob eine Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie besteht.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Anämie (einschließlich hämolytischer und aplastischer Anämie), Agranulozytose, Myelosuppression Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeähnliche Symptome, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische und anaphylatoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie, Tachykardie und Schock) Angioödem (einschließlich Gesichtsschwellen) Beim Auftreten einer dieser Reaktionen, die auch schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten	Orientierungslosigkeit, Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Erregung, Reizbarkeit, psychotische Störung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig Selten Sehr selten Nicht bekannt	ZNS-Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit Somnolenz Parästhesien, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Angst, Zittern, aseptische Meningitis ¹ , Geschmacksstörungen, Schlaganfall Optikusneuritis
Augenerkrankungen	
Sehr selten	Sehstörungen, Sehverschlechterung, verschwommenes Sehen, Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig Sehr selten	Vertigo Tinnitus, Hörstörung
Herzkrankungen	
Sehr selten Nicht bekannt	Herzklopfen, Brustschmerz, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt Kounis syndrome
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Hypertonie, Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten Sehr selten	Asthma (einschließlich Dyspnoe) Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig Selten Sehr selten Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blähungen, Appetitlosigkeit Gastritis, Magen-Darm-Blutung, Hämatemesis, hämorrhagischer Durchfall, Meläna, Magen-Darm-Geschwür (mit oder ohne Blutung oder Perforation) Colitis (einschließlich hämorrhagischer Colitis und Exazerbation der Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn), Verstopfung, Stomatitis (einschließlich Stomatitis ulcerosa), Glossitis, Speiseröhrenkrankung, membranartige Darm-Stenosen, Pankreatitis Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch, Meläna oder Hämatemesis die Anwendung des Arzneimittels abzubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen. Ischämische Colitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig Selten Sehr selten	erhöhte Transaminasen Hepatitis, Ikterus, Lebererkrankung. Fulminante Hepatitis, Lebernekrose, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig Selten Sehr selten	Hautausschlag Urtikaria Bullöse Hautreaktionen, Ekzem, Erythem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), exfoliative Dermatitis, Haarausfall, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Purpura, allergische Purpura, Pruritus.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie, nephritisches Syndrom, interstitielle Nephritis, Papillennekrose.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsbereich	
Selten	Ödem ²
¹ Die Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung wurden während der Behandlung mit NSAR beobachtet. Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) erscheinen prädisponiert zu sein. ² Insbesondere bei Patienten mit Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).	

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

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

Symptome

Es gibt kein typisches klinisches Bild als Folge von Diclofenac-Überdosierung. Eine Überdosierung kann zu zentralnervösen Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Tinnitus, Krampfanfälle (bei Kindern auch myoklonische Anfälle) und Bewusstlosigkeit sowie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Magen-Darm-Blutungen führen. Im Falle einer signifikanten Vergiftung sind akutes Nierenversagen und Leberschäden möglich. Des Weiteren können Hypotonie, Atemdepression und Zyanose auftreten.

Therapiemaßnahmen

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel.

Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, einschließlich Diclofenac, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Behandlung. Unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung sollten bei Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krämpfen, Magen-Darm-Störung und Atemdepression angewendet werden.

Im Falle von Krämpfen kann Diazepam oder Phenobarbital gegeben werden.

Spezielle Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind wahrscheinlich bei der Beseitigung von NSAR, einschließlich Diclofenac, wegen der hohen Proteinbindung und des extensiven Metabolismus nicht hilfreich.

Aktivkohle kann nur innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme einer potentiell toxischen Überdosierung und Magenspülung in Betracht gezogen werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen

ATC-Code: M01AB05

Diclofenac ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR), 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 kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diclofenac wird fast vollständig aufgenommen. Die Bioverfügbarkeit liegt in der Größenordnung von 40% (d.h. 83% derjenigen von magensaftresistenten Tabletten für die gleiche Dosis).

In den pivotalen BE-Studien (eine Studie im Nüchternzustand und eine Studie nach Nahrungsaufnahme) wurden die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) nach ca. 4,5 und 5,3 Stunden (mediane t_{max}) nach Verabreichung erreicht und lagen bei etwa 0,95 mg/l bzw. 1,2 mg/l für eine 75 mg Retardtablette. Die pharmakokinetischen Daten dieser pivotalen BE-Studien zeigten eine Zunahme der C_{max} , während eine Abnahme der systemischen Exposition sowohl für das Test- als auch für das Referenzprodukt nach Nahrungsaufnahme beobachtet wurde.

Wiederholte Dosierungen führen nicht zu einer Akkumulation von Diclofenac im Plasma.

Verteilung

Diclofenac bindet in hohem Maße an Plasmaproteine (>99%).

Im Plasma ist die Abnahme der Konzentrationen von Diclofenac zweiphasig. Es entspricht einer schnellen Gewebeverteilungsphase und einer langsameren Eliminierungsphase.

Diclofenac geht in die Synovialflüssigkeit über, wo maximale Konzentrationen 2 bis 4 Stunden nach Erreichen der Plasmaspitzen gemessen werden. Die scheinbare



Eliminationshalbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt zwischen 3 bis 6 Stunden.

Diclofenac geht in einer geringen Menge in die Muttermilch über.

Biotransformation

Diclofenac wird rasch und nahezu vollständig metabolisiert, überwiegend in der Leber. Die Hauptwege der Metabolisierung sind Hydroxylierung und Glukuronidkonjugation.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt sowohl über den Urin als auch über die Faeces.

Weniger als 1% des Wirkstoffs wird unverändert im Urin ausgeschieden. Etwa 60% der verabreichten Menge wird in Form von Metaboliten über den Urin, der Rest mit den Faeces ausgeschieden.

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit des unveränderten Diclofenacs ist etwa 1 bis 2 Stunden. Die Gesamt-Plasma-Clearance beträgt ca. 263 ml/min.

Pathophysiologische Schwankungen

Die Kinetik von Diclofenac ist linear im Dosierungsintervall von 25 bis 150 mg. Die pharmakokinetischen Parameter sind altersunabhängig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, zeigen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen, die über die bereits in anderen Abschnitten 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 Diclofenac-behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme der Häufigkeit von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet.

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

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Sacrose
- Povidon (K-30)
- Cetylalkohol (Ph.Eur.)
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

- Hypromellose
- Titandioxid (E171)
- Talkum
- Polysorbat 80
- Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PE-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 25, 30, 35, 40, 50, 100 und 500 Retardtabletten.

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

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt/Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

95765.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12. August 2016

10 STAND DER INFORMATION

April 2023

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig