

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclofenac 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Diclofenac-Kalium.

Jede Tablette enthält Ponceau 4R, Aluminiumsalz (E124).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rotbraune, runde und konvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Der Durchmesser ist 10 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von akuten Schmerzen von leichter bis mäßiger Intensität. Symptomatische Behandlung akuter Migräne.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

25-50 mg 3-mal täglich. Die empfohlenen tägliche Höchstdosis beträgt 150 mg. Bei Migräne sollte eine Anfangsdosis von 50 mg bei den ersten Anzeichen eines drohenden Anfalls eingenommen werden. Wenn nach 2 Stunden nach der ersten Dosis keine ausreichende Besserung eingetreten ist, kann eine weitere Dosis von 50 mg eingenommen werden. Falls erforderlich, können weitere Dosen von 50 mg in Abständen von 4-6 Stunden eingenommen werden, eine Gesamtdosis von 150 mg täglich sollte jedoch nicht überschritten werden.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung (siehe Abschnitt 4.3) ist Diclofenac kontraindiziert. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nieren- und Leberfunktionseinschränkung wird zur Vorsicht und sorgfältigen Überwachung geraten (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis sollte gegeben werden.

Ältere Patienten

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Diclofenac sollte an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht verabreicht werden.

Überwachung der Behandlung

Bei der Langzeitbehandlung mit Diclofenac sollten die Blutwerte und die Leber- und Nierenfunktion überwacht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten angenommen wirksamen Dosis angefangen werden, mit nachfolgender Dosisanpassung, basierend auf dem therapeutischen Ansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen. Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Bei Langzeitbehandlung, sollte eine niedrige Erhaltungsdosis angestrebt werden.

Um die maximale Wirkung zu erreichen, sollten die Tabletten nicht zu einer Mahlzeit oder direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R, Aluminiumsalz (E124) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Magen-/Darmulzera, oder rezidivierende peptische Ulzera/Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzera oder Blutung) in der Anamnese.
- Gastrointestinale Blutung oder Perforation - ausgelöst durch vorausgehender NSAR-Therapie in der Anamnese.
- erhöhte Blutungsneigung.
- Schwere eingeschränkte Leberfunktion.
- Hepatische Porphyrie.
- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung.
- Schwere eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtration <30 ml/min).
- Drittes Trimenon der Schwangerschaft.

Aufgrund der Kreuzreaktion, sollte das Arzneimittel nicht bei Patienten, insbesondere Asthmatikern, angewendet werden, bei denen es nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht steroidalen entzündungshemmenden Mitteln zu Anzeichen von Asthma, Rhinitis oder Urticaria kam.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird.

Gastrointestinale Wirkungen

NSAR hemmen die Thrombozytenaggregation und schädigen die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes. Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen: Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Die Konsequenzen sind häufig schwerer bei Älteren. Falls bei Patienten unter Behandlung mit Diclofenac eine gastrointestinale Blutung oder Ulzera auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. systemische Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) (siehe Abschnitt 4.5).

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

Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Wirkungen

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Bluthochdruck und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA-I) geboten, da Flüssigkeitseinlagerung, Bluthochdruck und Ödeme im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet wurden.

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 Symptommelinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

Schwere Hautreaktionen

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 sollte Diclofenac abgesetzt werden.

Andere

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen auftreten, wenn das Medikament zuvor noch nicht angewandt wurde. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstelligwerden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Windpocken können ausnahmsweise der Verursacher von schweren infektiösen Komplikationen der Haut- und des Weichteilgewebes sein. Bis heute kann nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR bei der Verschlechterung dieser Infektionen eine besteuernde Rolle spielt. Deshalb ist es ratsam, auf die Anwendung von Diclofenac bei Windpocken zu verzichten.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Diclofenac - wie auch andere NSAR - die Symptome einer Infektion verschleiern.

Vorsichtsmaßnahmen

Die Anwendung von Diclofenac in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden.

Bei Älteren kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang. Wahrscheinlich leiden ältere Patienten auch häufiger an eingeschränkter Nieren-, Herz- oder Leberfunktion.

Gastrointestinale Wirkungen

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzera oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation

(siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die auch das gastrointestinale Risiko erhöhen können, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden, (siehe 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.

Wie bei anderen Analgetika gilt Folgendes: Wenn Patienten mit akuten abdominalen Schmerzen wiederholt Schmerzmittel erhalten, kann dieses das Symptommuster mit assoziierten Komplikationen verändern oder maskieren.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Wirkungen auf die Atemwege

Bei der Behandlung von Patienten mit Asthma, Rhinitis, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung oder chronischer Atemwegsentzündung (insbesondere in Verbindung mit Symptomen einer Rhinitis) ist Vorsicht geboten, weil Reaktionen auf NSAR, wie Verschlimmerung von Asthma, Urtikaria oder Quincke-Ödem häufiger bei diesen Patienten auftreten. Dies gilt auch bei Patienten, die allergisch gegen andere Substanzen sind, z.B. in Form von Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselsucht.

Renale Wirkungen

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit NSAR einschließlich Diclofenac sind Flüssigkeitsretention und Ödeme berichtet worden. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese und ältere Patienten behandelt werden.

Aus dem gleichen Grund ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika oder nephrotoxischen Arzneimitteln, wie zum Beispiel Ciclosporin, Vorsicht angezeigt. Das Risiko der Flüssigkeitsretention und einer Verschlechterung der Nierenfunktion muss bei Patienten, die große extrazelluläre Volumen zum Beispiel während der perioperativen oder postoperativen Phase bei größeren operativen Eingriffen verloren haben, berücksichtigt werden (siehe auch die Abschnitte 4.3 und 5.2).

Hepatische Wirkungen

Wie bei anderen NSAR, wurden schwere hepatische Schäden in Verbindung mit einer Behandlung mit Diclofenac berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine sorgfältige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die mit Diclofenac behandelt werden, ist erforderlich, da sich ihr Zustand verschlechtern könnte.

Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Diclofenac bei Patienten mit einer hepatischen Porphyrrie, da dies einen Anfall auslösen kann.

Wie bei anderen NSAR kann es auch bei einer Behandlung mit Diclofenac zu einer Erhöhung von einem oder mehreren Leberenzymen kommen. Sollte Diclofenac für einen längeren Zeitraum oder wiederholt eingenommen werden, ist als Vorsichtsmaßnahme eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion indiziert. Bei anhaltend erhöhten oder verschlechterten Leberenzymwerten oder wenn klinisch Anzeichen für eine Lebererkrankung festgestellt werden (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag), sollte Diclofenac sofort abgesetzt werden.

Hepatitis kann ohne Prodromalsymptome auftreten.

Die Behandlung mit NSAR von Patienten mit chronischer Lebererkrankung sollte wenn möglich aufgrund des potentiell erhöhten Risikos der gastrointestinalen Blutung vermieden werden.

Hämatologische Wirkungen

Wie andere NSAR kann Diclofenac vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten deshalb sorgfältig überwacht werden. In der Langzeitbehandlung sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Andere

Patienten mit SLE sollten während der Behandlung mit Diclofenac sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten, die mit oralen Antikoagulanzen oder Antidiabetika behandelt werden, sollten im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Diclofenac in Hinblick auf Überdosierung überwacht werden.

Laboruntersuchungen sollten durchgeführt werden, um zu kontrollieren, ob die gewünschte Wirkung der Antikoagulanzen noch gegeben ist. Einzelfälle von Hypoglykämie und Hyperglykämie, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Substanzen erforderlich machten, wurden berichtet.

NSAR können die diuretische Wirkung hemmen und die kaliumsparende Wirkung von Diuretika verstärken, was die Kontrolle der Serum-Kalium-Spiegel erforderlich macht.

Diclofenac enthält Ponceau 4R, Aluminiumsalz (E124), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antikoagulanzen und thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann. Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzen beeinflusst, es gibt jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzen erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen. Es besteht das ernste Risiko eines blutenden Magengeschwürs bei der gleichzeitigen Gabe von NSAR und Antikoagulanzen. Diese Kombination sollte vermieden werden.

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Erhöhtes Risiko einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4).

Heparin (parenterale Gabe)

Ein erhöhtes Blutungsrisiko (Hemmung der Thrombozytenfunktion und erhöhte gastrointestinale Nebenwirkungen der NSAR).

Pentoxifyllin

Erhöhtes Blutungsrisiko: erhöhte klinische Überwachung und Kontrolle der Blutungszeiten werden empfohlen.

Zidovudine

Erhöhtes Blutungsrisiko bei HIV-positiven Blutern.

Antihypertensiva

Entzündungshemmende Arzneistoffe aus der Gruppe der NSAR können der antihypertensive Wirkung von Betablockern und ACE-Hemmern entgegenwirken. Es kann deshalb erforderlich sein, die Dosis der Antihypertensiva anzupassen. Gleichzeitige Behandlung mit NSAR und ACE-Hemmern erhöhen das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz.

Angiotensin-II-Antagonisten

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva reduzieren. Das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz, die normalerweise reversibel ist, kann bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten) erhöht sein, wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR kombiniert werden. Deshalb sollte, besonders bei Älteren, die Kombination mit Vorsicht verabreicht werden. Patienten sollten ausreichend hydriert sein. Bei gleichzeitiger Behandlung sollte zudem eine Überwachung der Nierenfunktion nach Einleitung und regelmäßig im weiteren Verlauf der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Andere NSAR

Gleichzeitige systemische Gabe von anderen NSAR sollte aufgrund des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen generell vermieden werden.

Chinolone

Krämpfe können als eine Konsequenz von Wechselwirkungen zwischen Chinolonen und NSAR auftreten. Sie können bei Patienten mit oder ohne bestehende Vorgeschichte bezüglich Epilepsie oder Krämpfe auftreten. Deshalb ist Vorsicht geboten wenn die Gabe von Chinolone an Patienten, die bereits NSAR einnehmen, in Erwägung gezogen wird.

Orale Antidiabetika

Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac die Wirkung von Antidiabetika nicht beeinflusst, obwohl es einzelne Berichte von Hypoglykämie und Hyperglykämie gegeben hat, die eine Dosisanpassung erforderten.

Glucocorticoide

Die gleichzeitige Behandlung mit Diclofenac und Glucocorticoiden kann das Risiko einer gastrointestinalen Blutung erhöhen.

Phenytoin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin und Diclofenac wird eine Kontrolle der Serum-Phenytoin-Spiegel empfohlen aufgrund eines erwarteten Anstiegs der Phenytoinexposition.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Wirkung von Diclofenac auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel:

Methotrexat

NSAR hemmen die tubuläre Sekretion von Methotrexat, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führt. Hochdosierte Behandlung mit Methotrexat sollte bei gleichzeitiger Behandlung mit Diclofenac vermieden werden. Vorsicht ist bei gleichzeitiger niedrig-dosierter Behandlung geboten. Die Patienten sollten aufgrund der mit Methotrexat verbundenen Toxizität überwacht werden.

Lithium

Die renale Clearance von Lithium wird durch Diclofenac um ca. 20% reduziert; dadurch erhöhen sich die Serum-Lithium-Spiegel. Es kann erforderlich sein, die Lithiumdosis anzupassen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, häufige Kontrollen des Serum-Lithium-Spiegels können bei Einleitung und beim Absetzen der Behandlung durchgeführt werden.

Ciclosporin und Tacrolimus

Während der gleichzeitigen Behandlung mit Diclofenac und Ciclosporin (bei rheumatoider Arthritis) wurde ein relativ häufiges Auftreten von Nierentoxizität (erhöhte Serum-Kreatinin-Werte) bei steigendem Blutdruck beobachtet. Es ist möglich, dass das Risiko während der gleichzeitigen Behandlung mit Tacrolimus besteht. Die Dosis von Diclofenac sollte bei kombinierter Behandlung daher halbiert werden.

Digoxin

Studien mit gesunden Probanden zeigten, dass die Gabe von Diclofenac bei Personen, die mit Digoxin behandelt wurden, zu einem erhöhten Serum-Digoxin-Spiegel führte. Serum-Digoxin-Spiegel sollten daher bei Einleitung und beim Absetzen der Diclofenac Therapie kontrolliert werden, da eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Diclofenac:

Hemmer oder Induktoren des Enzyms CYP2C9

Der Metabolismus von Diclofenac wird durch das Enzym CYP2C9 katalysiert. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln (wie Fluconazol), die dieses Enzym hemmen, führt zu einer höheren Plasmakonzentration von Diclofenac. Arzneimittel wie Rifampicin, Carbamazepin und Barbiturate, die CYP2C9-Aktivität induzieren, können die Plasmakonzentration von Diclofenac auf subtherapeutische Werte verringern. Diazepam, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, erhöht die Plasmakonzentration von Diclofenac um 50-100%.

Colestipol und Colestyramin

Gleichzeitige Gabe von Diclofenac und Colestipol oder Colestyramin verringern die Resorption von Diclofenac um ungefähr 30% (Colestipol) und 60% (Colestyramin). Diese Stoffe sollten daher separat mit einem Intervall von mehreren Stunden verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Wie bei anderen NSAR kann die Anwendung von Diclofenac die weibliche Fertilität beeinträchtigen reduzieren und wird daher bei Frauen, die versuchen schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Diclofenac in Erwägung gezogen werden.

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 Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung stieg von unter 1% auf etwa 1,5%. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmers 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.

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 dem Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Diclofenac während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Diclofenac bei einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Exposition gegenüber Diclofenac sollte ab der 20. Schwangerschaftswoche eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Diclofenac sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenon können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie).
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben).

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 Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Wie andere NSAR geht Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Deshalb soll Diclofenac während der Stillzeit nicht verabreicht werden, um unerwünschte Wirkungen beim Säugling zu vermeiden.

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

Die Reaktionsfähigkeit kann bei einigen Patienten während der Behandlung mit Diclofenac eingeschränkt sein. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn eine erhöhte Konzentration erforderlich ist, wie zum Beispiel beim Führen eines Fahrzeugs. Patienten, bei denen Schwindel, Schläfrigkeit, Müdigkeit oder Sehstörungen während der Einnahme von NSAR auftreten, sollten sich von der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und dem Bedienen von Maschinen fernhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei ca. 10% der Patienten können gastrointestinale Beschwerden bei Beginn der Behandlung auftreten. Diese Nebenwirkungen verschwinden meist nach wenigen Tagen, auch bei Fortsetzung der Behandlung. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Solche Probleme können jederzeit während der Behandlung auftreten, mit oder ohne Warnsymptome und mit oder ohne aus der Vorgeschichte bereits bekannten Problemen.

Diclofenac kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen, welches zu einem erhöhten Risiko bei Patienten mit verschiedenen Blutungsneigungen führen kann.

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.

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 zu Gegenanzeigen sowie Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen sind Folgende:

- 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 Nebenwirkungen beinhalten solche, die sowohl bei Kurzzeit- als auch bei Langzeitanwendung berichtet wurden:

<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
<u>Selten</u>	<u>Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie (einschliesslich hämolytische und aplastische Anämie), Agranulozytose</u>
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
<u>Selten</u>	<u>Überempfindlichkeit, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock)</u>
<u>Sehr selten</u>	<u>Angioneurotisches Ödem (einschließlich Gesichtssödem).</u>
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	
<u>Sehr selten</u>	<u>Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Albträume, Reizbarkeit, psychotische Störung.</u>
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
<u>Häufig</u>	<u>Kopfschmerzen, Schwindel.</u>
<u>Selten</u>	<u>Schläfrigkeit</u>
<u>Sehr selten</u>	<u>Parästhesien, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Angst, Zittern, aseptische Meningitis, Störungen der Geschmacksempfindung, Schlaganfall.</u>
<u>Augenerkrankungen</u>	
<u>Sehr selten</u>	<u>Sehstörung, verschwommenes Sehen, Doppelsehen.</u>
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>	
<u>Häufig</u>	<u>Schwindel</u>
<u>Sehr selten</u>	<u>Tinnitus, Hörstörungen</u>
<u>Herzerkrankungen</u>	
<u>Sehr selten</u>	<u>Palpitationen, Brustschmerz, Herzinsuffizienz</u>
	<u>Herzinfarkt.</u>
<u>Nicht bekannt</u>	<u>Kounis-Syndrom</u>
<u>Gefässerkrankungen</u>	
<u>Sehr selten</u>	<u>Hypertonie, Vaskulitis</u>
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	
<u>Selten</u>	<u>Asthma (einschliessliche Atemnot).</u>
<u>Sehr selten</u>	<u>Pneumonitis.</u>
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</u>	

<u>Häufig</u>	<u>Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Flatulenz, Anorexie.</u>
<u>Selten</u>	<u>Gastritis, gastrointestinale Blutung, Hämatemesis, blutiger Durchfall, Melaena, gastrointestinale Ulzera (mit oder ohne Blutung oder Perforation).</u>
<u>Sehr selten</u>	<u>Colitis (einschliesslich blutende Colitis und Verschlechterung der Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn), Obstipation Stomatitis (einschliesslich ulzerative Stomatitis), Glossitis, Läsionen des Ösophagus, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Pankreatitis.</u>
<u>Nicht bekannt</u>	<u>Ischämische Kolitis</u>
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	
<u>Häufig</u>	<u>Erhöhte Transaminasen</u>
<u>Selten</u>	<u>Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen</u>
<u>Sehr selten</u>	<u>Fulminante Hepatitis, Leberzellnekrose, Leberversagen</u>
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes</u>	
<u>Häufig</u>	<u>Hautausschlag</u>
<u>Selten</u>	<u>Urtikaria</u>
<u>Sehr selten</u>	<u>Blasenbildende Hautreaktionen, Ekzeme, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), exfoliative Dermatitis, Alopezie, Photosensitivitätsreaktionen, Purpura, allergische Purpura, Juckreiz.</u>
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
<u>Sehr selten</u>	<u>Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie, , nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, Papillennekrose</u>
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort</u>	
<u>Selten</u>	<u>Ödeme</u>

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

Dosen von mehr als 300 mg können toxisch sein. Die Gabe von 50 mg an 1-3 jährige Kinder führte zu keiner oder nur geringer Intoxikation. Die Gabe von 150 mg nachfolgend behandelt mit Aktivkohle bei einem 2 Jährigen führte zu einer leichten Vergiftung. Die Gabe von 325 mg an einen Erwachsenen führte zu einer mäßigen Vergiftung. Die Gabe von 2,8 g während einer Woche führte zur intestinalen Perforation bei einem Erwachsenen, 2 g führten bei einem Erwachsenen zu renalen Wirkungen.

Symptome

Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, gastrointestinale Blutungen, Diarrhö. Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Tinnitus, Angstgefühle, Halluzinationen, Krampfanfälle (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe), Bewusstlosigkeit. Renale Wirkungen. Funktionsstörungen der Leber. Tendenz zu Ödemen, möglicherweise metabolische Azidose. Darüber hinaus können Hypotonie, Atemdepression und Zyanose auftreten.

Behandlung

Wenn angezeigt: Magenentleerung, Aktivkohle. Antazida wenn erforderlich, welche mit Sucralfat ergänzt werden können. Sicherstellen einer ausreichenden Diurese. Symptomatische Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: M01AB05

Diclofenac enthält das Kaliumsalz von Diclofenac, ein nicht-steroidales Antirheumatikum mit, antiphlogistischen, analgetischen sowie antipyretischen Eigenschaften. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese hat sich experimentell als Haupt-Komponente des Wirkungsmechanismus erwiesen. Prostaglandin spielt eine prominente Rolle bei Entzündung, Schmerzen und Fieber. Dies bedeutet, dass Diclofenac auch die Thrombozytenaggregation hemmt. Diclofenac besitzt entzündungshemmende und analgetische Eigenschaften bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen, klinisch nachgewiesene Linderung der Symptome wie Schmerzen bei Ruhe und Bewegung, frühe Morgensteifigkeit und geschwollene Gelenke. Es wurde ebenfalls die Verbesserung der Funktion nachgewiesen. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Diclofenac Schmerzen reduziert und die Blutmenge bei Primärdysmenorrhoe verringert.

Diclofenac hemmt die renale Prostaglandinsynthese. Diese Wirkung ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht relevant. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann jedoch zu einer akuten Niereninsuffizienz, Flüssigkeitsretention und Herzversagen führen insbesondere bei Patienten mit chronischer Nieren-, Herz- oder Leberinsuffizienz und bei Zuständen, die das Plasmavolumen verändern (siehe Abschnitt 4.3).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aus Diclofenac wird Diclofenac schnell und vollständig resorbiert. Nach 20-60 Minuten beträgt die maximale Plasmakonzentration nach einer 50 mg-Tablette ungefähr 1 Mikrogramm/ml (ungefähr 4 Mikromol/l). Die Resorptionsrate kann nach Nahrungseinnahme verringert sein. Die maximale Diclofenac-Konzentration in der Synovialflüssigkeit wird 2-4 Stunden nach der maximalen Plasmakonzentration erreicht. Die Halbwertszeit in der Synovialflüssigkeit beträgt 3-6 Stunden. Die Konzentration der aktiven Substanz ist nach nur 4-6 Stunden nach Einnahme höher in der Synovialflüssigkeit als im Plasma und bleibt bis zu 12 Stunden. Diclofenac hat eine Proteinbindung von 99,7% und wird primär an Albumin (99,4%) gebunden. Die aktive Substanz wird aus dem Plasma eliminiert mit einer totalen Clearance von 263 ± 56 ml/min. Die Halbwertszeit beträgt 1-2 Stunden.

Die Biotransformation von Diclofenac schließt einfache und multiple Hydroxylierung und Glucuronidierung ein. Circa 60% der Dosis werden im Urin ausgeschieden, und zwar als Metaboliten. Weniger als 1% wird unverändert ausgeschieden. Die restliche Dosis wird als Metaboliten über die Galle oder Fäzes eliminiert. Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind unverändert nach wiederholter Gabe. Es entsteht keine Kumulation bei empfohlener Dosierung.

Das Alter des Patienten hat keinen Einfluss auf die Resorption, den Metabolismus oder die Ausscheidung von Diclofenac.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde keine Kumulation der unveränderten aktiven Substanz nach einer einzelnen Dosis beobachtet. Mit einer Creatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min, ist die theoretische Plasmakonzentration der Metaboliten beim Steady-State fast vier Mal so hoch wie bei gesunden Probanden.

Die Metaboliten werden mit der Galle ausgeschieden.

Die Kinetik und der Metabolismus von Diclofenac sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (chronischer Hepatitis, nicht-kompensierter Zirrhose) nicht anders als bei Patienten ohne Lebererkrankung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschriebenen Gefahren hinausgehen. Die chronische Toxizität von Diclofenac zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. In einer 2-Jahres-Toxizitätsstudie wurde bei mit Diclofenac behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität führte Diclofenac zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation und frühen Embryonalentwicklung bei der Ratte. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorgangs wurden durch Diclofenac verlängert. Das embryotoxische Potential 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

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Ponceau 4R, Aluminiumsalz (E124)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 50 und 100 Filmtabletten in Blisterpackung (PVC/PVdC/Al).

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.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finnland
Tel.: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. ZULASSUNGSNUMMER

79585.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.10.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

12 / 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig