Tratul 120 mg-Suppositorien (Zäpfchen)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält 120 mg Diclofenac-Deanolsalz (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Suppositorien.
Weiße bis schwach gelbliche Zäpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tratul 120 mg-Suppositorien werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr.

- Schmerzhafte Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen
- Erkrankungen wie chronische Polyarthritis, Spondylarthritis ankylosans,
- Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthritis
- Spondylogene Schmerzsyndrome
- Extraartikulärer Rheumatismus
- Akute Gichtanfälle
- Schmerzhafte posttraumatische und postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände
- Primäre Dysmenorrhoe

Fieber allein ist keine Indikation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Diclofenac wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Die Tagesdosis sollte im Allgemeinen auf zwei bis drei Einzelgaben verteilt werden. Tratul ist dafür in verschiedenen Darreichungsformen und Dosisstärken erhältlich.

Dosierung

Erwachsene (Personen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr):

Die empfohlene Initialdosis beträgt 120 bis 180 mg Diclofenac-Deanolsalz täglich. In leichteren Fällen sind in der Regel 60 bis 120 mg Diclofenac-Deanolsalz pro Tag ausreichend.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3). Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr

Die Sicherheit von Tratul 120 mg-Suppositorien bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen. Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung:

Zur rektalen Aplikation.
Das Zäpfchen sollte möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Patienten, bei denen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Anti-Rheumatika (NSAR) Asthmaanfälle ausgelöst oder verstärkt wurden, Urtikaria oder akute Rhinitis auftraten
- 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
- hämatologische Erkrankungen (z.B. Blutbildungsstörungen, Knochenmarksschädigungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese);
- bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II-IV);
- ischämische Herzkrankheit;

– periphere arterielle Verschlusskrankheit;
– zerebrovaskuläre Erkrankung;
– zerebrovaskuläre Blutungen;
– akute starke Blutungen;
– schwere Leber- oder Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4);
– letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
– Kinder bis zum vollendeten 6. Lebensjahr
– Proktitis

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Diclofenac im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft ist erforderlich, die Anwendung in der Stillzeit wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).
Die Anwendung von Diclofenac in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte wegen fehlenden Nachweises synergistischer Effekte und der Möglichkeit zusätzlicher unerwünschter Wirkungen vermieden werden.
Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

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. Sie haben im Allgemeinen ernstere Auswirkungen bei älteren Patienten.
Wenn es bei Patienten unter Diclofenac zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.
Wie bei allen NSAR, einschließlich Diclofenac, ist engmaschige ärztliche Überwachung und besondere Vorsicht bei der Anwendung von Diclofenac erforderlich bei Patienten mit Symptomen, die auf gastrointestinale Erkrankungen hinweisen oder mit einer Vorgeschichte, die Ulzera, Blutungen oder Perforation von Magen oder Darm vermuten lässt (siehe Abschnitt 4.8).
Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).
Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.
Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).
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).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang.
Bei älteren Patienten ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägungen Vorsicht angezeigt. Insbesondere wird empfohlen, bei geschwächten älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden. (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter 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 einer hohen Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist.
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 The-

rapie anspricht.

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 (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 Diclofenac abgesetzt werden.

Leber

Eine sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion, da es zu einer Exazerbation dieser Beeinträchtigung kommen könnte.

Wie bei anderen NSAR 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. Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung von Diclofenac bei Patienten mit hepatischer Porphyrie, da eine Attacke ausgelöst werden kann.

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 Extrazellularraum 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).

Hämatologische Wirkungen

So wie bei anderen NSAR auch, sind während längerer Behandlung mit Diclofenac Blutbildkontrollen empfohlen.

Besondere Vorsicht (Überwachung) ist erforderlich bei Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie (siehe auch Abschnitt 4.3). Wie andere NSAR 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).

Asthmaanamnese / Überempfindlichkeitsreaktionen / Immunsystem

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 NSAR 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 NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auch dann auftreten, wenn das Arzneimittel zuvor noch nicht angewandt wurde. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie bei Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Gesichtsödemen, Schwellungen in den Atemwegen (z.B. Kehlkopfschwellung), Luftnot, Asthma, Herzjagen, Hautreaktionen (Erythem, Exanthem, Urtikaria, Juckreiz) und/oder Blutdruckabfall die Einnahme/Anwendung des vermutlichen Auslösers beenden und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

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 Bewusstseinstrübung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Allgemeine Hinweise

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Tratul - wie auch andere NSAR - die Symptome einer Infektion (z.B. Schmerzen) verschleiern. Die Patienten sollten darüber informiert werden, bei Weiterbestehen oder Verschlimmerung von Schmerzen oder 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 hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Nephropathie

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.

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 Hämokkulttests angezeigt.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Diuretika sind die Kaliumspiegel im Serum zu überwachen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzien sollte die Blutgerinnung überwacht werden.

Die Anwendung von Tratul Suppositorien kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Weitere Empfehlungen siehe Abschnitt 4.5.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination von Diclofenac mit:	***Folgende Reaktionen sind möglich:***
Andere NSAR	Verstärkung der Nebenwirkungen, insbes. Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung, siehe Abschnitt 4.4 (Kombination nicht empfohlen)
Acetylsalicylsäure	Wechselseitige Verminderung der Serumkonzentrationen bei additivem Risiko einer gastrointestinalen Schädigung (Kombination nicht empfohlen)
Herzglycoside (wie Digoxin)	Erhöhung von deren Blutspiegel - entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen
Chinolone	Es wurden Krämpfe berichtet (Kombination nicht empfohlen)
Zidovudine	Erhöhung des Hämatotoxizitätsrisikos
Kortikosteroide	Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Antikoagulanzien und Thrombozytenaggregations-hemmende Arzneimittel	Vorsicht wird empfohlen wegen erhöhten Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.4) Kontrolle des Gerinnungsstatus wird empfohlen
Phenytoin	entsprechende Plasmaspiegelkontrolle von Phenytoin wegen zu erwartender Erhöhung empfohlen/gegebenenfalls Dosisanpassung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Moclobemid	Verstärkung der Diclofenac-Wirkung
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel - Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen
Starke CYP2C9 Hemmer (wie Sulfinpyrazon und Voriconazol)	Signifikante Erhöhung der Diclofenac-Plasmaspiegel durch Hemmung des Diclofenac-Metabolismus (Dosisreduktion von Diclofenac und Überwachung empfohlen)
Kaliumsparende Diuretika	Verstärkung der Wirkung und Gefahr der Hyperkaliämie (Blutdruckkontrolle und Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen)
Triamteren	Nierenversagen
Diuretika oder Antihypertensiva (wie z.B. Betablocker, ACE-Hemmer)	Siehe Abschnitt 4.4; Wie bei anderen NSAR: Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung möglich (vermehrte Blutdruckkontrollen empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten) Verstärkung des Risikos der Nephrotoxizität durch die Hemmung der Cyclooxigenase (akutes Nierenversagen ist möglich, bes. bei exsikkierten Personen - Kontrolle der Nierenfunktion wird empfohlen, auf ausreichende Hydrierung ist zu achten) Siehe auch: kaliumsparende Diuretika
Methotrexat	Diclofenac kann die tubuläre renale Ausscheidung behindern. Vorsicht ist empfohlen bei der Anwendung von NSAR, wenn sie weniger als 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Methotrexat erfolgt; es kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und

	dessen Toxizität erhöhen
Cyclosporin	Verstärkung des Risikos gastrointestinaler Schäden, Nephro- und Hepatotoxizität (Kombination vermeiden bzw. Diclofenac niedriger dosieren; Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion empfohlen)
Tacrolimus	Nierenversagen (Kombination vermeiden)
Orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich (vermehrte Blutzuckerkontrollen empfohlen)
Colestyramin, Colestipol	Verzögerung oder Verminderung der Absorption von Diclofenac; Diclofenac sollte 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach diesen Substanzen angewendet werden
Alkohol	Erhöhte Gefahr der Verstärkung von möglichen gastrointestinalen Blutungen (Kombination vermeiden)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale 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. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung war von weniger als 1% erhöht auf bis zu ca. 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 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 Schwangerschaftstrimenons 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 Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

– ***den Fetus folgenden Risiken aussetzen:***

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;

– ***die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:***

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

Stillzeit

So wie andere NSAR geht Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Diclofenac während der Stillzeit nicht angewendet werden, um unerwünschte Wirkungen beim Säugling zu vermeiden.

Fertilität

Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Ovulation, der Implantation und Plazentavaskularisation. So wie andere NSAR, kann die Anwendung von Diclofenac die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder wegen Unfruchtbarkeit untersucht werden, sollte das Absetzen von Diclofenac erwogen werden.

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

Diclofenac hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten mit Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Schwindel, Schläfrigkeit oder anderen zentralnervösen Störungen sollten keine Fahrzeuge lenken und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Sehr häufig: ≥1/10,
Häufig: ≥1/100, <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100,
Selten: ≥1/10.000, <1/1.000,
Sehr selten: <1/10.000,
Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Per-

forationen oder gastrointestinale Blutungen – manchmal auch tödlich, besonders bei älteren Personen – kommen vor. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, abdominelle Schmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurden nach der Anwendung von NSAR beschrieben (siehe auch Abschnitt 4.4). Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.
Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Therapie berichtet.
Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 zu Gegenanzeigen sowie Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Die folgenden Nebenwirkungen umfassen Nebenwirkungen, die mit Diclofenac-Filmtabletten oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac bei kurzfristiger oder längerfristiger Anwendung berichtet wurden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie (einschließlich hämolytische und aplastische Anämie), Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock)
Sehr selten: Angioödem (einschließlich Gesichtsödem)

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Albträume, Reizbarkeit, psychotische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel
Selten: Benommenheit
Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Angst, Tremor, aseptische Meningitis, Störungen der Geschmacksempfindung, zerebrovaskuläre Ereignisse

Augenerkrankungen
Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths
Sehr selten: Vorübergehende Hörstörungen, Tinnitus

Herzerkrankungen
Sehr selten: Palpitationen, Brustschmerzen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt

Gefäßerkrankungen
Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blähungen, Inappetenz
Selten: Gastritis, Hämatemesis, gastrointestinale Blutungen, Bluterbrechen, blutiger Durchfall, Melaena, gastrointestinale Ulzera (mit oder ohne Blutung und Durchbruch)
Sehr selten: Colitis (einschließlich blutende Dickdarmentzündungen und Verstärkung von ulzerativen Dickdarmentzündungen oder Morbus Crohn), Obstipation, Stomatitis (einschließlich ulzerative Stomatitis), Glossitis, Läsionen der Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen (bei oralen Darreichungsformen), Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen)
Selten: Hepatitis, Ikterus, Leberschäden
Sehr selten: Fulminante Hepatitis, Lebernekrose, Leberversagen,

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Exanthem
Selten: Urtikaria
Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen, Ekzeme, Erytheme, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Dermatitis exfoliativa, Haarausfall, Photosensibilisierung, Purpura, allergische Purpura, Pruritus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr selten: Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie, Nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, Papillennekrose

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten: Ödem

Die Patienten sollten gegebenenfalls beraten werden, bei folgenden Symptomen möglicherweise gefährlicher Nebenwirkungen die Einnahme von Diclofenac zu unterbrechen und umgehend ärztlichen Rat zu suchen:
– 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
– verminderte Harnausscheidung mit starker Abgeschlagenheit
– starke Kopfschmerzen oder Nackensteifigkeit
– Schmerzen in der Brust
– Trübung des Bewusstseins

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt kein typisches klinisches Bild einer Überdosierung von Diclofenac.
Als Symptome einer Überdosierung können auftreten: Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Durchfälle, Schwindel, Tinnitus und Krämpfe. Bei einer erheblichen Vergiftung sind akutes Nierenversagen und Leberschädigung, sowie Atemdepression und Zyanose möglich.

Therapie

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch unter Kontrolle der Vitalfunktionen. Bei oraler Vergiftung Entfernung der Wirkstoffreste 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 Hämoperfusion sind wegen der hohen Proteinbindung nichtsteroidaler Antirheumatika sowie ihres extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.
Nach Einnahme einer potentiell toxischen Überdosis kann die Verabreichung von Aktivkohle erwogen werden, außerdem Magendekontamination (Erbrechen, Magenspülung).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika
ATC-Code: M01AB05

Wirkmechanismus

Diclofenac ist eine nichtsteroidale Wirksubstanz mit antirheumatischer, antiphlogistischer, analgetischer sowie antipyretischer Eigenschaft, vorwiegend durch Hemmung der Prostaglandinsynthese. In hohen Dosen (200 mg) wird vorübergehend die experimentell ausgelöste Thrombozytenaggregation gehemmt. Beim Menschen reduziert Diclofenac entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diclofenac wird von der Rektalschleimhaut rasch und vollständig resorbiert.
Die therapeutischen Plasmakonzentrationen betragen 0,7 bis 2,0 mg/l.
Maximale Wirkstoffkonzentrationen werden durchschnittlich eine Stunde nach Verabreichung von Zäpfchen erreicht.
Der Wirkstoff wird während der ersten Leberpassage (= "First-pass-Effekt") etwa zur Hälfte metabolisiert, was eine unterschiedliche Verfügbarkeit bei oraler und rektaler gegenüber der parenteralen Gabe zufolge hat. Bei wiederholter Verabreichung ändert sich die Kinetik nicht. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle kommt es zu keiner Kumulation.

Verteilung

Proteinbindung: 99,7%, hauptsächlich an Albumin.
Diclofenac dringt in die Synovialflüssigkeit ein. Dort werden die Höchstkonzentrationen 2 – 4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen gemessen. Die apparente Halbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt 3–6 Stunden. Bereits 2 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration liegt

die Konzentration des Wirkstoffes in der Synovialflüssigkeit höher als im Plasma und bleibt bis zu 11 Stunden lang höher.

Biotransformation

Die Biotransformation von Diclofenac erfolgt teilweise durch Glucuronidierung des intakten Moleküls, aber vorwiegend durch einfache und mehrfache Hydroxylierung und Methoxylierung. Dadurch entstehen mehrere phenolische Metaboliten, die dann weitgehend an Glucuronsäure konjugiert werden.

Elimination

Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance von 263 ± 56ml/min (Mittelwert ± SD). Die terminale Halbwertszeit beträgt 1 – 2 Stunden.

Etwa 60% der applizierten Dosis werden im Urin ausgeschieden, und zwar als Glucuronid des intakten Moleküls und in Form von Metaboliten, die ebenfalls überwiegend an Glucuronsäure konjugiert sind. Weniger als 1% wird in unveränderte Form ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird in Form von Metaboliten über die Galle in den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den 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

Witepsol W 35
Witepsol E 75

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6 beziehungsweise 6 x 10 Stück (Bündelpackung) in PVC/PE Folienstreifen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH
8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

17.605

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. März 1984 / 22. Dezember 2005

10. Stand der Information

Februar 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.