Diclofenac 1A Pharma retard 75 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 75 mg Diclofenac-Natrium:
12,5 mg Diclofenac-Natrium schnell freisetzend und 62,5 mg Diclofenac-Natrium langsam freisetzend.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 41,75 mg Lactose-Monohydrat/Retardtablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.
Weiß-rosa gefärbte, runde, flache Zweischichttabletten mit sofortiger und verzögerter Wirkstofffreisetzung, 7 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei
- akuten Gelenksentzündungen, einschließlich Gichtanfall
- chronischen Gelenksentzündungen, insbesondere rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen degenerativer Gelenkserkrankungen, einschließlich entzündlicher Wirbelsäulenerkrankungen
- extraartikulärem Rheumatismus
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen

Fieber allein ist keine Indikation.
Diclofenac 1A Pharma retard 75 mg-Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 14 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet (siehe Abschnitt 4.4).
Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag.
In leichteren Fällen sowie bei Jugendlichen über 14 Jahren sind in der Regel 50 mg – 100 mg pro Tag ausreichend. Dafür steht Diclofenac auch in anderen Darreichungsformen mit geringer Dosierung (z.B. Diclofenac akut 1A Pharma 50 mg-lösbare Tabletten) zur Verfügung.

Dosierung

Erwachsene (ab dem vollendeten 18. Lebensjahr):
Erwachsene erhalten 1 Retardtablette (entsprechend 75 mg Diclofenac-Natrium). Über den Tag verteilt können insgesamt 2 Retardtabletten (entsprechend 150 mg Diclofenac-Natrium) verabreicht werden.

Nierenfunktionsstörungen:
Diclofenac ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine spezifischen Studien durchgeführt wurden, können keine Empfehlungen für eine spezifische Dosisanpassung gegeben werden.
Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4.).

Leberfunktionsstörungen:
Diclofenac ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Da bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine spezifischen Studien durchgeführt wurden, können keine Empfehlungen für eine spezifische Dosisanpassung gegeben werden.
Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Personen (ab 65 Jahren):
Bei älteren Personen ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4). Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Personen die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4). Diclofenac ist dafür auch in niedriger dosierten Darreichungsformen erhältlich.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:
Bei Jugendlichen über 14 Jahren sind in der Regel 50 mg bis 100 mg Diclofenac-Natrium pro Tag ausreichend. Dafür steht Diclofenac auch in anderen Darreichungsformen mit geringer Dosierung zur Verfügung.
Für Kinder und Jugendliche bis zum 14. Lebensjahr ist Diclofenac 1A Pharma retard kontraindiziert.

Art und Dauer der Anwendung
Zum Einnehmen.
Diclofenac 1A Pharma retard-Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Diclofenac 1A Pharma während der Mahlzeiten einzunehmen.
Diclofenac 1A Pharma retard-Tabletten sind zur Kurzzeitanwendung (max. 2 Wochen) vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

Diclofenac 1A Pharma retard darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Anti-Rheumatika (NSAR) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4)
- Hämatologischen Erkrankungen (z.B. Blutbildungsstörungen, Knochenmarksschäden, Porphyrie, hämorrhagische Diathese)
- bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung
- aktive Magen- oder Darmulzeration, -blutung oder -perforation
- wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese)
- gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR
- zerebrovaskulärer Blutung
- akuten starken Blutungen
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr, da eine körpergewichtsbezogene Dosierung mit diesem Arzneimittel nicht möglich ist. Für diese Personengruppen steht Diclofenac in anderen Darreichungsformen zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen systemischen NSAR:

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

Ältere Personen (ab 65 Jahren):

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

Gastrointestinaltrakt:

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

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

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

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

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

Patienten mit einer Krankengeschichte mit gastrointestinalen Beschwerden, vor allem ältere Patienten, sollen alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (vor allem gastrointestinale Blutungen) ihrem Arzt melden.

Vorsicht wird auch bei Patienten empfohlen, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für eine gastrointestinale Ulzeration oder Blutung erhöhen könnten, wie etwa systemische Kortikosteroide, Antikoagulantien (wie z.B. Warfarin), Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Leber:

Eine sorgfältige ärztliche Überwachung bei der Verschreibung von Diclofenac erfordern Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion, da es zu einer Exazerbation dieser Beeinträchtigung kommen könnte.
Wie bei anderen 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.
Bei Patienten mit hepatischer Porphyrie ist Diclofenac mit Vorsicht anzuwenden, da das Medikament eine Attacke auslösen 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.
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)
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte:
Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR - Therapie berichtet wurden.
Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3).
Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) für kardiovaskuläre Ereignisse sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.
Dies gilt insbesondere, wenn die Behandlung über mehr als 4 Wochen andauert. Die Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von arteriothrombotischen Ereignissen wachsam sein (z.B. Brustschmerz, Kurzatmigkeit, Schwäche, undeutliches Sprechen), welche ohne Vorwarnungen auftreten können. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn ein solcher Fall eintritt.
Hautreaktionen:
Sehr selten wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer Epidermalnekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Offensichtlich besitzen Patienten in der frühen Behandlungsphase das höchste Risiko für diese Reaktionen. Diclofenac sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautverletzungen und anderen Hinweisen auf eine Überempfindlichkeit abgesetzt werden.
Besondere Vorsicht ist geboten bei systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen. Es wurden bei diesen Grunderkrankungen unter NSAR Therapie Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Bewusstseinstrübung berichtet. (siehe Abschnitt 4.8/Erkrankungen des Nervensystems).
Überempfindlichkeitsreaktionen:
Bei Patienten mit Asthma, saisonaler allergischer Rhinitis, Schwellungen der Nasenschleimhaut (z.B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiver Lungenkrankheit oder chronischen Atemwegsinfektionen (vor allem in Verbindung mit Symptomen von der Art einer allergischen Rhinitis) sind Reaktionen auf 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 Medikament 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, Urticaria, Juckreiz) und/oder Blutdruckabfall die Einnahme/Anwendung des vermutlichen Auslösers beenden und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

Hämatologische Effekte:

Bei längerdauernder Anwendung wird wie bei allen NSAR eine Überwachung des Blutbildes empfohlen.

Wie mit anderen NSAR kann bei Behandlung mit Diclofenac 1A Pharma eine temporäre Hemmung der Plättchen-Aggregation auftreten. Patienten mit einer Beeinträchtigung der Hämostase sollten sorgfältig überwacht werden.

Blutgerinnung:

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 Epilepsie, Parkinsonismus und schweren psychischen Erkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.8 / Erkrankungen des Zentralnervensystems).

Allgemeine Hinweise:

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Diclofenac - 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 hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Nierenschädigung:

Die gewohnheitsmäßige Einnahme/Anwendung 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 Leberfunktion (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 Kalium sparenden Diuretika sind die Kaliumspiegel im Serum zu überwachen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien sollte die Blutgerinnung überwacht werden.

Weitere Empfehlungen siehe unter Abschnitt 4.5.

Lactoseunverträglichkeit:

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

PatientInnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten deshalb Diclofenac 1A Pharma retard nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen wurden berichtet:

Kombination von Diclofenac mit:	***Mögliche Reaktionen:***
Andere NSAR	Verstärkung der Nebenwirkungen (Kombination wird nicht empfohlen)
Acetylsalicylsäure	wechselseitige Verminderung der Serumkonzentrationen bei additivem Risiko einer gastrointestinalen Schädigung (Kombination wird nicht empfohlen)
Herzglycoside	Erhöhung von deren Blutspiegel - entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung ist empfohlen
Chinolone	Es wurden Krämpfe berichtet (Kombination wird nicht empfohlen)
Zidovudine	Erhöhung des Hämatotoxizitätsrisikos
Korticosteroide	Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Thrombozytenaggregations-hemmende Arzneimittel	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Antikoagulantien	NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien verstärken (siehe Abschnitt 4.4) erhöhtes Blutungsrisiko möglich (Kontrolle des Gerinnungsstatus ist empfohlen)
Phenytoin	Erhöhung des Phenytoin-Blutspiegels möglich - entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung ist empfohlen

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Moclobemid	Verstärkung der Diclofenac-Wirkung
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel - eine Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung ist empfohlen
Probenecid Sulfinpyrazon	Verzögerung der Ausscheidung von Diclofenac (Dosisreduktion von Diclofenac und besondere Überwachung empfohlen)
Starke CYP2C9-Hemmer (wie z.B. Voriconazol)	Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen und der Diclofenac-Exposition durch Hemmung der Metabolisierung
Kaliumsparende Diuretika	Verstärkung der Wirkung und Gefahr der Hyperkaliämie (Blutdruckkontrolle und Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen)
Triamteren	Nierenversagen
Diuretika	Verstärkung des Risikos durch Diclofenac ausgelöster Nephrotoxizität (Kontrolle der Nierenfunktion ist empfohlen, auf ausreichende Hydrierung achten)
Furosemid und andere Schleifendiuretika	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen sind empfohlen)
Antihypertensiva	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen sind empfohlen)
ACE-Hemmer Angiotensin-II-Antagonisten	Verstärkung des Risikos der Nephrotoxizität durch die Hemmung der Cyclooxigenase (akutes Nierenversagen ist möglich, bes. bei exsikkierten Personen) und erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie (Kontrolle der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen, auf ausreichende Hydrierung achten)
Methotrexat	Gabe von Diclofenac weniger als 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Methotrexat kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und in der Folge die Toxizität dieser Substanz verstärken (Kombination ist zu vermeiden - alternativ strikte Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion empfohlen)
Cyclosporin	Verstärkung des Risikos gastrointestinaler Schäden, Nephro- und Hepatotoxizität (Kombination vermeiden bzw. Diclofenac niedriger dosieren; Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion ist empfohlen)
Tacrolimus	Nierenversagen (Kombination soll vermieden werden)
Orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich (vermehrte Blutzuckerkontrollen sind empfohlen)
Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie verursachen können (wie zum Beispiel kaliumsparende Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim)	Erhöhung der Serumkaliumwerte, Überwachung wird empfohlen
Colestipol und Cholestyramin	Verzögerte und verminderte Absorption von Diclofenac möglich; Diclofenac sollte mindestens 1 h vor oder 4 – 6 h nach diesen Wirkstoffen eingenommen werden
Alkohol	Erhöhte Gefahr des Auftretens und der Verstärkung von gastrointestinalen Blutungen (Kombination sollte vermieden werden)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines 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.

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

Während des dritten Schwangerschaftstrimenon können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

– ***den Fetus folgenden Risiken aussetzen:***
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
– ***die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:***
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

Stillzeit

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

Fertilität

Die Anwendung von Diclofenac kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Diclofenac in Betracht gezogen werden.

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

Diclofenac hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Schwindel, Vertigo, Schläfrigkeit oder anderen zentralnervösen Störungen unter Diclofenac dürfen keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulcera, Perforationen, oder gastrointestinale Blutungen - manchmal auch tödlich, besonders bei älteren Personen - kommen vor. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, abdominale 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei Langzeittherapie sollte daher das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken.

Gelegentlich: Urticaria.

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren, und Diclofenac nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem, Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock.
allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Störungen, Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Angstgefühle, Alpträume

Erkrankungen des Nervensystems

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

Selten: Schläfrigkeit

Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Parästhesie, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Ängstlichkeit, Zittern, Krämpfe, Gehirnschlag.
Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstrübung. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenosen) zu sein.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- und Doppeltsehen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Drehschwindel

Selten: Tinnitus, vorübergehende Hörstörungen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Myokardinfarkt, Herzversagen, Palpitationen, Brustschmerzen, Ödeme

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Gefäßentzündung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Asthma (einschließlich Atemnot)

Sehr selten: Pneumonitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen, Flatulenz, Bauchkrämpfe, Inappetenz

Selten: Gastritis, gastrointestinale Blutung, Hämatemesis, Melaena, blutiger Durchfall, gastrointestinale Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)
Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Sehr selten: Pankreatitis, Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Colitis (einschließlich blutende Dickdarmentzündung und Verstärkung von ulzerativen Dickdarmentzündungen oder eines Morbus Crohn, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Obstipation.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen)

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

Sehr selten: fulminante Hepatitis, hepatische Nekrose, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag (Rash)

Selten: Urticaria

Sehr selten: Bullöse Dermatitits, Ekzeme, Erytheme, Photosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura) und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom, exfoliative Dermatitis), Pruritus, Alopezie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz

Sehr selten: Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können. Nephrotisches Syndrom.

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Ödeme

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Eine Metaanalyse und pharmakoepidemiologische Daten deuten auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für arteriothrombotische Ereignisse (wie z.B. Myokardinfarkt) hin, in Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hoher Dosierung (150 mg/Tag) und während einer Daueranwendung (siehe Abschnitt 4.4.)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermög-

licht 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

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

Behandlung

Die Behandlung akuter Vergiftungen mit NSAR ist im Wesentlichen unterstützend und symptomatisch. Unterstützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung sollten im Falle von Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krampfanfällen, gastrointestinalen Beschwerden und Atemdepression eingesetzt werden.
Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung und der extensiven Metabolisierung von NSAR höchstwahrscheinlich bei der Elimination von NSAR nicht zielführend.
Die Gabe von Aktivkohle kann nach der Einnahme einer potenziell toxischen Überdosis in Erwägung gezogen werden sowie Magendekontamination (z.B. Auslösen von Erbrechen, Magenspülung) nach einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen, Diclofenac
ATC Code: M01A B05
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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-Pass-Effekt. Nur 35 – 70% des resorbierten Wirkstoffs erreichen unverändert die posthepatische Zirkulation.
Diclofenac wurde in geringen Konzentrationen in der Muttermilch einer stillenden Mutter festgestellt. Die von einem gestillten Säugling aufgenommen Menge entspricht schätzungsweise einer Dosis von 0,03 mg/kg/Tag.

Biotransformation

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

Elimination

Etwa 70% werden nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung und Konjugation) als pharmakologisch unwirksame Metaboliten renal eliminiert. Weitgehend unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 2 Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien mit Diclofenac zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Betreffend chronische Toxizität liegen Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies vor. Nur im toxischen Dosisbereich traten Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt und Veränderungen im Blutbild auf.

Die Gabe von NSAR (einschließlich Diclofenac) hemmte bei Kaninchen die Ovulation, bei Ratten die Implantation und die Plazentabildung und führte bei trächtigen Ratten zu einem frühzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. Für die Muttertiere toxische Dosen von Diclofenac waren bei Ratten mit Dystokie, verlängerter Trächtigkeit, vermindertem fötalen Überleben und Verzögerung des intrauterinen Wachstums verbunden. Die geringfügigen Wirkungen von Diclofenac auf die Reproduktionsparameter und die Geburt sowie die Verengung des Ductus arteriosus Botalli in utero sind pharmakologische Folgen dieser Klasse der Prostaglandinsynthesehemmer.
An Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. In verschiedenen Untersuchungen wurden weder in vitro noch in vivo mutagene Wirkungen gefunden, und Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben kein karzinogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Aluminium-Blisterpackung
PVC/Aluminium-Blisterpackung
Packungsgrößen: 14, 28 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–26696

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. September 2006

10. Stand der Information

August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.