

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Diclofenac Sandoz® 25 mg magensaftresistente Tabletten

Diclofenac Sandoz® 50 mg magensaftresistente Tabletten

Diclofenac Sandoz® 100 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Diclofenac-Natrium

Diclofenac Sandoz 25 mg
1 magensaftresistente Tablette enthält 25 mg Diclofenac-Natrium.

Diclofenac Sandoz 50 mg
1 magensaftresistente Tablette enthält 50 mg Diclofenac-Natrium.

Diclofenac Sandoz 100 mg
1 Retardtablette enthält 100 mg Diclofenac-Natrium.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg
Magensaftresistente Tabletten

Diclofenac Sandoz 100 mg
Retardtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg
Wegen einer möglicherweise verzögerten Wirkstofffreisetzung aus der in Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg vorliegenden magensaftresistenten Formulierung kann es zu einem späteren Wirkungseintritt kommen. Deshalb sollte Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

Diclofenac Sandoz 100 mg
Wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung aus Diclofenac Sandoz 100 mg ist dieses Präparat nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Diclofenac wird in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung dosiert.

Diclofenac Sandoz 25 mg
Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag, verteilt auf 2-3 Einzeldosen.

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamt-dosis:
	Diclofenac Sandoz 25 mg	Diclofenac Sandoz 25 mg
Jugendliche ab 16 Jahre und Erwachsene	1-2 magensaftresistente Tabletten (entsprechend 25-50 mg Diclofenac-Natrium)	2-6 magensaftresistente Tabletten (entsprechend 50-150 mg Diclofenac-Natrium)

Diclofenac Sandoz 50 mg
Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag.

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamt-dosis:
	Diclofenac Sandoz 50 mg	Diclofenac Sandoz 50 mg
Jugendliche ab 16 Jahre und Erwachsene	1 magensaftresistente Tablette (entsprechend 50 mg Diclofenac-Natrium)	1-3 magensaftresistente Tabletten (entsprechend 50-150 mg Diclofenac-Natrium)

Diclofenac Sandoz 100 mg
Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag.

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamt-dosis:
	Diclofenac Sandoz 100 mg	Diclofenac Sandoz 100 mg
Erwachsene	1 Retardtablette (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium)	1 Retardtablette (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium)

Art und Dauer der Anwendung

Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg
Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (einem Glas Wasser) ein bis zwei Stunden vor der Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen.

Diclofenac Sandoz 100 mg
Diclofenac Sandoz 100 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Diclofenac Sandoz 100 mg während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Diclofenac Sandoz über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz s. Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion (s. Abschnitt 5.2)

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung s. Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Diclofenac Sandoz 25 mg
Eine Anwendung von Diclofenac, dem Wirkstoff von Diclofenac Sandoz 25 mg, bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren wird nicht empfohlen, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 4.3.

Diclofenac Sandoz 50 mg/100 mg

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 4.3.

4.3 Gegenanzeigen

Diclofenac Sandoz darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirk-

- stoff Diclofenac oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in der Vergangenheit
 - ungeklärten Blutbildungsstörungen
 - bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulcera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung)
 - gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR
 - zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
 - schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
 - schwerer Herzinsuffizienz
 - Schwangerschaft, im letzten Drittel (s. Abschnitt 4.6).

Diclofenac Sandoz 25 mg

Diclofenac Sandoz 25 mg ist für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

Diclofenac Sandoz 50 mg

Diclofenac Sandoz 50 mg ist für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

Diclofenac Sandoz 100 mg

Diclofenac Sandoz 100 mg ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Gastrointestinale Sicherheit

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

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.2 und „gastrointestinale“ und „kardiovaskuläre Risiken“ weiter unten).

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 (s. Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulcera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulcera 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.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulceration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulcera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (s. 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 (s. 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 Ulcera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (s. Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Diclofenac Sandoz zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulcera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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 (s. Abschnitt 4.8).

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 Flüssigkeitseinsparungen 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 (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist.

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

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 Sandoz abgesetzt werden.

Hepatische Wirkungen

Vorsicht ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen geboten, da sich ihr Zustand unter der Therapie mit Diclofenac verschlechtern könnte. Sollte Diclofenac Sandoz für einen längeren Zeitraum oder wiederholt eingenommen werden, ist als Vorsichtsmaßnahme eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion indiziert. Wenn klinisch Anzeichen für eine Lebererkrankung festgestellt werden, sollte Diclofenac Sandoz sofort abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Diclofenac Sandoz sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (s. Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei eingeschränkter Nierenfunktion
- bei Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Diclofenac Sandoz ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Diclofenac Sandoz muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Diclofenac kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Wie andere NSAR kann Diclofenac aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren. Wenn während der Anwendung von Diclofenac Sandoz Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Bei länger dauernder Gabe von Diclofenac Sandoz ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol, wirk-

stoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Patienten mit der seltenen Erbkrankheit Galactose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollen Diclofenac Sandoz nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Andere NSAR einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit anderen NSAR nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac Sandoz und Digoxin, Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig. Eine Kontrolle der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel wird empfohlen.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikkierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac Sandoz und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen.

Glucocorticoide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulcera oder Blutungen (s. Abschnitt 4.4)

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4.)

Antikoagulantien

NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (s. Abschnitt 4.4.).

Methotrexat

Die Gabe von Diclofenac Sandoz innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin

NSAR (wie Diclofenac-Natrium) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Probenecid und Sulfinpyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Diclofenac verzögern.

4.6 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. 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 postimplantärem Verlust und zu embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters 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 Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörungen, 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 Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Der Wirkstoff Diclofenac und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen zur Therapie rheumatischer Erkrankungen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität

Die Anwendung von Diclofenac Sandoz 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 Sandoz in Betracht gezogen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$)
 Sehr selten ($< 1/10000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulcera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist.

Herzkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose), hämolytischen Anämie

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Ge-

dächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Zittern

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- und Doppelsehen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus, vorübergehende Hörstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

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

Gelegentlich: Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall

Sehr selten: Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende Colitiden oder Verstärkung einer Colitis ulcerosa/eines Morbus Crohn), Obstipation, Pankreatitis
 Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Sehr selten: diaphragmaartige intestinale Strikturen

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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie

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

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.

Wenn während der Anwendung von Diclofenac Sandoz Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Diclofenac die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Gefäßberkrankungen

Sehr selten: Hypertonie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken
Gelegentlich: Urtikaria

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

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

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist Diclofenac Sandoz nicht mehr einzunehmen und sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sehr selten: allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen
Gelegentlich: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus (sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome)

Die Leberwerte sollen bei einer Langzeittherapie daher regelmäßig kontrolliert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression, Angstgefühle, Alpträume

4.9 Überdosierung

a. Symptome einer Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen sowie Funktionsstörungen von Leber und der Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

b. Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: M01AB05

Diclofenac ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Diclofenac entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation der üblichen magensaftresistenten Darreichungsformen wird Diclofenac distal vom Magen vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden in Abhängigkeit von der Dauer der Magenpassage nach 1-16 Stunden, im Mittel nach 2-3 Stunden erreicht. Nach i.m. Gabe werden maximale Plasmaspiegel nach 10-20 Minuten, nach rektaler Gabe nach ca. 30 Minuten erreicht. Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-pass-Effekt. Nur 35-70 % des resorbierten Wirkstoffs erreichen unverändert die posthepatische Zirkulation. Etwa 30 % des Wirkstoffs werden metabolisiert mit den Faeces ausgeschieden. 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 %.

Bioverfügbarkeit

Diclofenac Sandoz 50 mg

Eine im Jahr 1991 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab nach Gabe einer magensaftresistenten Tablette Diclofenac Sandoz 50 mg im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Ergebnisse:

	Diclofenac Sandoz 50 mg magensaftresistente Tabletten	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C _{max}) [ng/ml]	1975,8 ± 1110,2	2073,0 ± 709,2
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}) [h]	2,1 ± 1,5	2,3 ± 0,7
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [ng*h/ml]	2005,1 ± 395,2	2090,2 ± 493,1

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreiten

Siehe Abbildung 1 auf Seite 6

Diclofenac Sandoz 100 mg

Eine im Jahr 1998 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 28 gesunden männlichen Probanden (22-37 Jahre) ergab nach Mehrfachgabe im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Ergebnisse:

	Diclofenac Sandoz 100 mg Retardtabletten	Referenzpräparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC _{ss,24h} [µg/ml*h]	2021,3 ± 694,5	2064,4 ± 624,9
Peak-Trough-Fluktuation PTF [%]	355,7 ± 107,9	434,6 ± 161,3
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t _{max} [h]	3,10 ± 2,20	4,30 ± 2,50

Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

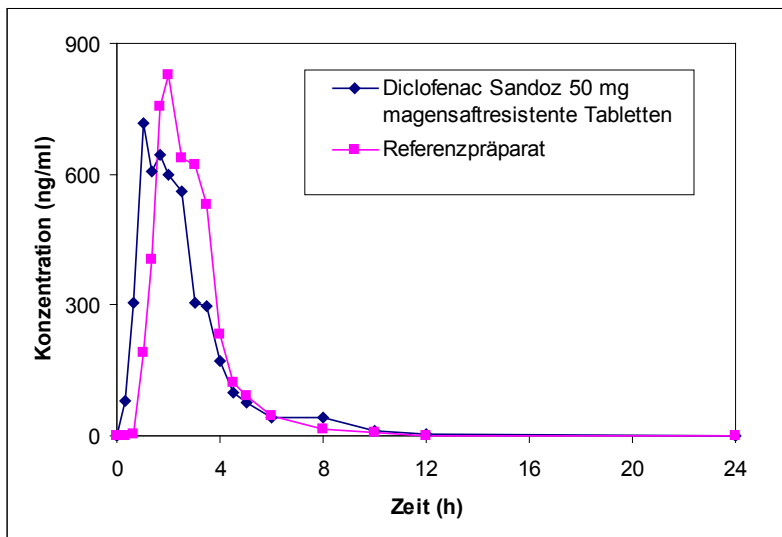
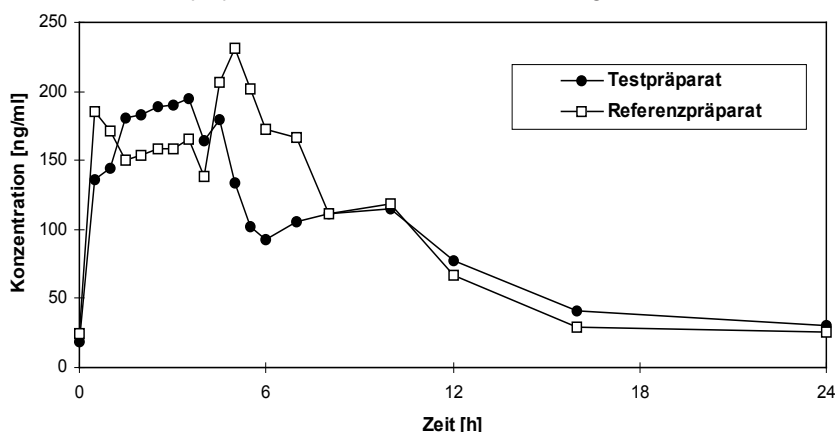


Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Diclofenac im Steady-State im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Siehe Abbildung 2 oben

Die Bestimmung der Plasmaspiegel über 24 Stunden erfolgte am 4. Tag im Steady State, nachdem 3 Tage einmal täglich mit Diclofenac 100 mg aufgesättigt wurde.

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 Ulcera 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

Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Poly(ethylacrylat-co-methacrylsäure) (1:1), Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Triethylcitrat, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

Diclofenac Sandoz 100 mg
Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Diclofenac Sandoz 100 mg
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Diclofenac Sandoz 25 mg/50 mg
Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Diclofenac Sandoz 100 mg
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackungen aus PVC/PVDC-Folie und Aluminiumfolie

Diclofenac Sandoz 25 mg
Originalpackung mit 20 magensaftresistenten Tabletten (N1)
Originalpackung mit 50 magensaftresistenten Tabletten (N2)
Originalpackung mit 100 magensaftresistenten Tabletten (N3)

Diclofenac Sandoz 50 mg
Originalpackung mit 20 magensaftresistenten Tabletten (N1)
Originalpackung mit 50 magensaftresistenten Tabletten (N2)
Originalpackung mit 100 magensaftresistenten Tabletten (N3)

Diclofenac Sandoz 100 mg
Originalpackung mit 20 Retardtabletten (N1)
Originalpackung mit 50 Retardtabletten (N2)
Originalpackung mit 100 Retardtabletten (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
83607 Holzkirchen

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Diclofenac Sandoz 25 mg magensaftresistente Tabletten
10605.00.00

Diclofenac Sandoz 50 mg magensaftresistente Tabletten
10048.01.00

Diclofenac Sandoz 100 mg Retardtabletten
12375.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Diclofenac Sandoz 25 mg
14.10.1988/19.02.2004

Diclofenac Sandoz 50 mg
21.09.1989/30.10.2000

Diclofenac Sandoz 100 mg
17.08.1988/27.02.2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig