



**1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Diclofenac-Natrium Micro Labs 75 mg Retardtabletten

**2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3 DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

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

**4 KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

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

Diclofenac-Natrium Micro Labs ist bei Erwachsenen indiziert.

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

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Dosierung

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

Eine Einzeldosis beträgt maximal 75 mg Diclofenac-Natrium.

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

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

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

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

Besondere Patientengruppen

*Kinder und Jugendliche*

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

*Ältere Patienten*

Die niedrigste wirksame Dosis sollte verwendet werden. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Patienten besonders sorgfältig überwacht werden.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

*Eingeschränkte Leberfunktion*

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Aktives Magen- oder Darmgeschwür, Blutung oder Perforation;
- Ungeklärte Blutbildungsstörungen;
- Zerebrovaskuläre Blutungen oder andere aktive Blutungen;
- Magen-Darm-Blutungen oder Perforation in der Anamnese, im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR); bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung;
- Letztes Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- Schwere Leberinsuffizienz oder schwere Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4);
- Wie bei anderen NSAR ist Diclofenac auch bei Patienten kontraindiziert mit bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Urtikaria oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Vergangenheit;
- Kinder und Jugendliche

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Allgemein

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

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

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

Wie bei anderen NSAR können auch bei Diclofenac, ohne vorherigen Kontakt mit dem Arzneimittel, in seltenen Fällen allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auftreten.

Bei den ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Einnahme von Diclofenac-Natrium Micro Labs muss die Anwendung abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Wie andere NSAR, kann Diclofenac aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren.

Gastrointestinale Effekte

Gastrointestinale (GI) Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich sein können, wurden mit allen NSAR, einschließlich Diclofenac, berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

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

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

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

Um das Risiko gastrointestinaler Toxizität bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung und Perforation, und bei älteren

Patienten zu reduzieren, sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und beibehalten werden.

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

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

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

Hepatische Effekte

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

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

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

Renale Effekte

Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Behandlung, einschließlich Diclofenac, berichtet wurden, ist besondere Vorsicht geboten, bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, älteren Patienten, Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika oder Arzneimitteln, die eine erhebliche Auswirkung auf die Nierenfunktion haben können und bei Patienten mit erheblichem extrazellulärem Volumenmangel jeglicher Ursache, zum Beispiel vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3). Eine Überwachung der Nierenfunktion wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, wenn Diclofenac in solchen Fällen angewendet wird. Ein Abbruch der Therapie führt üblicherweise zu einer Wiederherstellung des Zustandes vor Behandlungsbeginn.

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

Hauteffekte

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

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

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

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) für kardiovaskuläre Ereignisse sollten nach sorgfältiger



Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht

#### Atemwegs- und allergische Erkrankungen

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

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

#### Hämatologische Effekte

Bei länger dauernder Anwendung von Diclofenac, wie auch mit anderen NSAR, wird die Überwachung des Blutbildes empfohlen. Wie andere NSAR, kann Diclofenac die Thrombozytenaggregation vorübergehend hemmen. Patienten mit Störungen der Hämostase, Blutungsneigung oder hämatologischen Anomalien sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Weitere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

#### Sonstige Hinweise

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

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

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

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Digoxin, Phenytoin, Lithium

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

##### Diuretika und Antihypertensiva

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

ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen und eine Kontrolle der Nierenfunktion sollte zu Beginn einer Kombinationstherapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Diuretika und ACE-Hemmern aufgrund des erhöhten Risikos einer Nierentoxizität. Die gleichzeitige Behandlung mit Kaliumsparenden

Arzneimitteln kann mit einem erhöhten Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht werden, der deshalb regelmäßig kontrolliert werden sollte (siehe Abschnitt 4.4).

##### Andere NSAR und Kortikosteroide

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

##### Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Anwendung das Blutungsrisiko erhöhen könnte (siehe Abschnitt 4.4). Obwohl klinische Untersuchungen nicht gezeigt haben, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulantien beeinflusst, gibt es vereinzelte Berichte über ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulantien erhalten. Eine engmaschige Überwachung solcher Patienten wird daher empfohlen.

##### Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

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

##### Antidiabetika

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

##### Methotrexat

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

##### Tacrolimus

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

##### Ciclosporin

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

##### Chinolon-Antibiotika

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

##### Colestipol und Cholestyramin

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

##### Potente CYP2C9-Inhibitoren

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

##### Pentoxifyllin

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale

Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen war von weniger als 1% auf etwa 1,5% erhöht.

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-implantären 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 Schwangerschaftsdrittels sollte Diclofenac nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Wenn Diclofenac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftsdrittels, können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus Folgendem aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann;

- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft Folgendem aussetzen:
  - eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit, eine anti-aggregatorische Wirkung, die bereits bei sehr geringen Dosen auftreten kann.
  - Hemmung der Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

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

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

Es wurde keine spezifische Studie über die Fähigkeit Fahrzeuge zu führen und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass, wenn verschwommenes Sehen, Benommenheit, Schwindel, Schläfrigkeit oder andere Störungen des zentralen Nervensystems auftreten, es empfohlen wird, keine Fahrzeuge zu fahren oder Maschinen zu bedienen. Dieser Effekt wird in Verbindung mit Alkohol verstärkt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen können auftreten, manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten angeordnet, wobei die häufigsten als erste genannt werden unter Verwendung der folgenden Häufigkeitsangaben: Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen umfassen solche der kurz- oder langzeitigen Anwendung.



Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis) im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von Diclofenac Anzeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten deshalb empfohlen, sofort den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob eine Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie besteht.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Anämie (einschließlich hämolytischer und aplastischer Anämie), Agranulozytose Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeähnliche Symptome, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie, Tachykardie und Schock) Angioödem (einschließlich Gesichtssödem)  Beim Auftreten einer dieser Reaktionen, die auch schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten	Orientierungslosigkeit, Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Erregung, Reizbarkeit, psychotische Störung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig Selten Sehr selten	ZNS-Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit Somnolenz Parästhesien, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Angst, Zittern, aseptische Meningitis <sup>1</sup> , Geschmacksstörungen, Schlaganfall
Nicht bekannt	Optikusneuritis
Augenerkrankungen	
Sehr selten	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig Sehr selten	Vertigo Tinnitus, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Sehr selten	Herzklopfen, Brustschmerz, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
Gefäßkrankungen	
Sehr selten	Hypertonie, Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten Sehr selten	Asthma (einschließlich Dyspnoe) Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig Selten	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blähungen, Appetitlosigkeit Gastritis, Magen-Darm-Blutung, Hämatemesis, hämorrhagischer Durchfall, Meläna, Magen-Darm-Geschwür (mit oder ohne Blutung oder Perforation)
Sehr selten	Colitis (einschließlich hämorrhagischer Colitis und Exazerbation der Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn), Verstopfung, Stomatitis (einschließlich Stomatitis ulcerosa), Glossitis, Speiseröhrenkrankung, membranartige Darm-Stenosen, Pankreatitis  Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch, Meläna oder Hämatemesis die Anwendung des Arzneimittels abzubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig Selten Sehr selten	erhöhte Transaminasen Hepatitis, Ikterus, Lebererkrankung, Fulminante Hepatitis, Lebernekrose, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	

Häufig Selten Sehr selten	Hautausschlag Urticaria Bullöse Hautreaktionen, Ekzem, Erythem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), exfoliative Dermatitis, Haarausfall, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Purpura, allergische Purpura, Pruritus.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, Papillennekrose.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsbereich	
Selten	Ödem <sup>2</sup>
<sup>1</sup> Die Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstörung wurden während der Behandlung mit NSAR beobachtet. Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) erscheinen prädisponiert zu sein. <sup>2</sup> Insbesondere bei Patienten mit Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).	

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

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

##### Therapiemaßnahmen

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel.

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

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

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

### 5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: M01AB05

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

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

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

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden ca. 5 Stunden nach der Verabreichung erzielt und liegen bei etwa 1 mg/l für eine Retardtablette von 75 mg.

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

##### Verteilung

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

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

Diclofenac geht in die Synovialflüssigkeit über, wo maximale Konzentrationen 2 bis 4 Stunden nach Erreichen der Plasmaspitzen gemessen werden. Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt zwischen 3 bis 6 Stunden.

Diclofenac geht in einer geringen Menge in die Muttermilch über.

##### Biotransformation

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

##### Elimination

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

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

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

##### Pathophysiologische Schwankungen

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

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

#### 6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

###### Tablettenkern

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

###### Filmüberzug

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

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-PE-PVdC/Aluminium-Blisterpackungen

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Hinweise für die Entsorgung.**

Keine besonderen Anforderungen.

**7 INHABER DER ZULASSUNG**

Micro Labs GmbH  
Lyoner Straße 14  
60528 Frankfurt  
Deutschland

**8 ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Diclofenac-Natrium Micro Labs 75 mg Retardtabletten -  
95765.00.00

**9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

12. August 2016

**10 STAND DER INFORMATION**

August 2016

**11 VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig