



## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclac<sup>®</sup> retard 100 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 100 mg Diclofenac-Natrium, entsprechend 93,1 mg Diclofenac.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 93 mg Lactose

Diclac retard enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

weiße, runde, bikonvexe Tablette

### 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.

Da der Wirkstoff Diclofenac verzögert aus Diclac retard freigesetzt wird, kann es zu einem späteren Wirkungseintritt kommen. Deshalb sollte Diclac retard nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Diclofenac wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert.

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

Alter	Einzel-dosis Diclac retard	Tagesdosis Diclac retard
Erwachsene	1 Retardtablette (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium)	1 Retardtablette (entsprechend 100 mg Diclofenac-Natrium)

##### Art der Anwendung

Diclac retard wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Diclac retard während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Anwendung von Diclac retard über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

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

## **Besondere Patientengruppen**

### Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Generell ist für ältere Patienten keine Anpassung der Dosierung notwendig (siehe Abschnitt 4.4). Aus medizinischen Gründen ist Vorsicht angezeigt besonders bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Diclac retard ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit Nierenschädigung wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, deshalb können für Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion keine Aussagen über eine Dosisanpassung gemacht werden. Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion ist Vorsicht geboten, wenn Diclac retard eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Eine Anwendung von Diclac retard ist für Kinder und Jugendliche wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

## **4.3 Gegenanzeigen**

### **Diclac retard darf nicht angewendet werden bei**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder andere Medikamente mit prostaglandinsynthesehemmender Wirkung Asthma, Angioödeme, Hautreaktionen oder Rhinitis, also von NSAR induzierte Kreuzreaktionen, auslösen können
- ungeklärten Blutbildungsstörungen
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
- schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
- bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

Diclac retard darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

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

Die Anwendung von Diclac retard in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden, da es keine Hinweise für einen synergistischen Nutzen gibt und sich die Nebenwirkungen möglicherweise verstärken.

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Wirkungen weiter unten).

### **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, dass bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste noch wirksame Dosis eingesetzt wird.

## **Gastrointestinale Wirkungen**

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

### Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter 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.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen), insbesondere am Anfang der Therapie, melden.

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

Wenn es bei Patienten unter Diclac retard zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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

## **Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen**

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA I) in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, 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.

Patienten sollten aufmerksam auf Zeichen und Symptome von schweren arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Schwäche, verschwommene Sprache) achten, die ohne vorherige Warnsymptome auftreten können. In diesen Fällen ist der Patient anzuweisen, das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

## **Hautreaktionen**

Unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, 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 Diclac retard abgesetzt werden.

### **Hepatische Wirkungen**

Patienten mit Leberfunktionsstörungen erfordern eine sorgfältige ärztliche Überwachung, da sich ihr Zustand verschlechtern könnte.

Wie bei anderen NSAR, einschließlich Diclofenac, können sich die Werte von einem oder mehreren Leberenzymen erhöhen. Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei einer länger andauernden oder wiederholten Behandlung mit Diclofenac eine regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion angezeigt. Diclofenac sollte sofort abgesetzt werden, wenn eine Beeinträchtigung der Leberfunktion anhält oder sich verschlechtert, wenn klinische Anzeichen für eine Lebererkrankung festgestellt werden oder wenn andere Erscheinungsformen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag). Eine Hepatitis kann bei der Anwendung von Diclofenac ohne vorausgehende Symptome auftreten.

Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Diclac retard bei Patienten mit einer hepatischen Porphyrurie, da ein Anfall ausgelöst werden kann.

### **Renale Wirkungen**

Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, berichtet wurden, ist bei Patienten mit eingeschränkter Herz- und Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, älteren Patienten, Patienten, die auch mit Diuretika und anderen Medikamenten, die die Nierenfunktion signifikant beeinträchtigen können, behandelt werden, und bei Patienten, die an einer erheblichen Verringerung des Extrazellulärflüssigkeitsvolumens leiden, z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3), besondere Vorsicht geboten. Bei solchen Patienten wird eine vorsorgliche Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Nach Abbruch der Therapie folgt gewöhnlich die Wiederherstellung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

### **Hämatologische Wirkungen**

Bei länger dauernder Anwendung von NSAR, einschließlich Diclofenac, wird eine Überwachung des Blutbildes empfohlen. Unter der Therapie mit Diclac retard kann es wie auch unter anderen NSAR zu einer vorübergehenden Hemmung der Thrombozytenaggregation kommen. Patienten mit Störungen der Hämostase sollten daher sorgfältig überwacht werden.

### **Sonstige Hinweise**

Diclac retard sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich

- bei eingeschränkter Nierenfunktion
- bei Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen (Cave: erhöhte Blutungsneigung bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion)
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Diclac retard ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

### **Atemwegserkrankungen**

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, geschwollener Nasenschleimhaut (z. B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Infekten des Atmungstraktes (besonders im Zusammenhang mit Symptomen, wie sie bei einer allergischen Rhinitis auftreten) leiden, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria. Deswegen wird empfohlen, bei solchen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (Notfallbereitschaft). Das ist auch sinnvoll bei Patienten, die auf andere Substanzen mit einer allergischen Reaktion, wie z. B. Hautreaktion, Juckreiz oder Urtikaria, reagieren.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten bei der Anwendung von Diclofenac beobachtet. Diese können auch ohne vorhergehende Exposition mit diesem Arzneimittel auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstelligwerden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Diclac retard muss die

Therapie 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.

Wenn während der Anwendung von Diclac retard 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 Diclac retard ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion 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, einschließlich Diclofenac, können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

#### **Diclac retard enthält Lactose**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

##### **Andere NSAR einschließlich Salicylate**

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen aufgrund 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 Diclac retard 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**

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte 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, deren Blutdruck regelmäßig überwacht werden sollte. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

##### **Arzneimittel, die bekanntermaßen Hyperkaliämie auslösen können**

Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac und kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim kann zu einer Hyperkaliämie führen. Darum sollte der Kalium-Blut-Spiegel oft kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Glukokortikoide**

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen, wie z. B. gastrointestinale Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

**Methotrexat**

Die Gabe von Diclofenac 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 und Tacrolimus**

Die Wirkung von NSAR (wie Diclofenac-Natrium) auf die renalen Prostaglandine kann die Nephrotoxizität von Ciclosporin und Tacrolimus erhöhen. Daher sollten NSAR bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin oder Tacrolimus in geringeren Dosen verabreicht werden.

**Antikoagulanzen, thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann. Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzen beeinflusst, es gibt jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzen erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen und gastrointestinaler Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

**Antidiabetika**

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Diclofenac zusammen mit oralen Antidiabetika angewendet werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Jedoch gibt es vereinzelt Berichte von hypoglykämischen oder hyperglykämischen Effekten, die Dosisänderungen der Antidiabetika während der Anwendung von Diclofenac erforderlich machten. Deswegen wird bei gleichzeitiger Anwendung vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

**Probenecid**

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

**CYP2C9-Inhibitoren**

Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Verabreichung von Diclofenac und CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfinpyrazon und Voriconazol). Da der Abbau von Diclofenac gehemmt wird, kann es zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition und der Spitzen-Plasma-Konzentration von Diclofenac kommen.

**CYP2C9-Induktoren**

Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Anwendung von Diclofenac mit CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin. Es kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-Konzentration und Exposition von Diclofenac kommen.

**Chinolon-Antibiotika**

Vereinzelt wurde über zerebrale Krämpfe berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und NSAR zurückzuführen waren.

**Colestipol und Colestyramin**

Diese Wirkstoffe können eine Verzögerung oder eine Abnahme der Diclofenac-Resorption herbeiführen. Daher wird empfohlen, Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Anwendung von Colestipol/Colestyramin anzuwenden.

**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, einschließlich Diclofenac, 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, einschließlich Diclofenac, 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, einschließlich Diclofenac, erhielten.

Während des 1. und 2. 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 1. oder 2. Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

**Während des 3. Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer, einschließlich Diclofenac,**

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

Daher ist Diclofenac während des 3. 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 Diclac retard 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 Diclac retard in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Diclac retard, insbesondere in höherer Dosierung, zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Beeinträchtigung des Sehvermögens 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen beinhalten solche, die bei Diclofenac magensaftresistenten Tabletten, Retardtabletten und/oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac berichtet wurden, sowohl bei Kurzzeit- als auch bei Langzeitanwendung.

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 Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

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

## Herzerkrankungen

*Gelegentlich*\*: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Brustschmerz

*Sehr selten*: Ödeme

*Nicht bekannt*: Kounis-Syndrom

\* Die Häufigkeit gibt die Daten aus Langzeitbehandlung mit hohen Dosierungen (150 mg/Tag) wieder.

## Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Sehr selten*: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose), hämolytische Anämie, aplastische 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, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Zittern, Schlaganfall

## Augenerkrankungen

*Sehr selten*: Sehstörungen (Verschwommen- und Doppelsehen)

## Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

*Häufig*: Schwindel

*Sehr selten*: Tinnitus, vorübergehende Hörstörungen

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

*Häufig*: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchschmerz, Bauchkrämpfe, Appetitlosigkeit sowie gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)

*Gelegentlich*: Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall

*Selten*: Gastritis

*Sehr selten*: Stomatitis (einschließlich ulzerative Stomatitis), Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. Colitis, blutende Colitiden oder Verstärkung einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn), Obstipation, Pankreatitis, diaphragmaartige intestinale Strikturen

*Nicht bekannt*: ischämische Colitis

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Melaena oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

*Sehr selten*: Nierengewebeschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Nierenfunktionsstörung (Niereninsuffizienz), Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können, nephrotisches Syndrom, akutes Nierenversagen



Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Häufig:* entzündliche Hautveränderung

*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), Dermatitis exfoliativa, Erythrodermie

#### 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 Diclac retard 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 Bewusstseinstörung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

#### Gefäßerkrankungen

*Sehr selten:* Hypertonie, Vaskulitis

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Häufig:* Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken

*Gelegentlich:* Urtikaria

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Diclac retard nicht mehr anzuwenden.

*Selten:* anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock).

*Sehr selten:* schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem einschließlich Gesichtsoedem, 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 Diclac retard nicht mehr anzuwenden 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)

*Sehr selten:* Leberzellnekrose, Leberversagen.

Die Leberwerte sollen bei einer Langzeittherapie daher regelmäßig kontrolliert werden.

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Sehr selten:* psychotische Reaktionen, Depression, Angstgefühle, Alpträume, Schlaflosigkeit

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Selten:* Asthma (einschließlich Atemnot)

*Sehr selten:* Pneumonitis

## 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Tinnitus, Krämpfe, Hyperventilation, Bewusstseinsminderung und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten. Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen sowie Funktionsstörungen der Leber und der Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen. Bei einer signifikanten Intoxikation sind ein akutes Nierenversagen und Leberschädigung möglich.

### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, einschließlich Diclofenac, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Therapie. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfen, gastrointestinalen Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und ebenfalls symptomatisch.

Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind für die Elimination von NSAR, einschließlich Diclofenac, wegen ihrer hohen Proteinbindung und des extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen  
ATC-Code: M01AB05

### Wirkmechanismus

Diclofenac ist ein nichtsteroidales 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

#### Resorption und Verteilung

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 ca. nach 30 Minuten erreicht.  
Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %.

## **Biotransformation und Elimination**

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 Fäzes 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.

Diclofenac wurde in geringer Konzentration (100 ng/ml) in der Muttermilch einer stillenden Frau nachgewiesen. Die berechnete Menge, die ein Säugling beim Trinken der Muttermilch aufnimmt, ist äquivalent einer Tagesdosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschriebenen Gefahren hinausgehen.

Die chronische Toxizität von Diclofenac zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. In einer 2-Jahres-Toxizitätsstudie wurde bei mit Diclofenac behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität führte Diclofenac zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation und frühen Embryonalentwicklung bei der Ratte. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorgangs wurden durch Diclofenac verlängert. Das embryotoxische Potenzial von Diclofenac wurde an 3 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**

- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

### **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**

Packungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

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



## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

10279.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 1988  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Februar 2004

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2019

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig