

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclo-Denk 50 mg magensaftresistente Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Diclofenac-Natrium

1 magensaftresistente Tablette enthält 50 mg Diclofenac-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente 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.

Wegen einer möglicherweise verzögerten Wirkstofffreisetzung aus der in Diclo-Denk 50 mg vorliegenden magensaftresistenten Formulierung kann es zu einem späteren Wirkungseintritt kommen. Deshalb sollte Diclo-Denk 50 mg 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 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag.

Alter	Einzel-dosis	Tages-gesamtdosis
Erwachsene	1 Tablette (entsprechend 50 mg Diclofenac-Natrium)	1 – 3 Tabletten (entsprechend 50 – 150 mg Diclofenac-Natrium)

##### Art der Anwendung

Diclo-Denk 50 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (einem Glas Wasser) ein bis zwei Stunden vor der Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen. Die Tablette darf nicht geteilt werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Diclo-Denk 50 mg 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

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 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).

#### Kinder und Jugendliche:

Eine Anwendung von Diclo-Denk 50 mg ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Diclo-Denk 50 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen 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).

Diclo-Denk 50 mg darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

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

#### Gastrointestinale Wirkungen

Die Anwendung von Diclo-Denk 50 mg in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können minimiert werden, in dem 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 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 ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

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

Wenn es bei Patienten unter Diclo-Denk 50 mg 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 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.

Die Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen schwerer arteriothrombotischer Ereignisse wachsam sein (z. B. Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit, Schwäche, undeutliche Sprache). Diese können ohne Warnsymptome auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, im Falle eines solchen Ereignisses sofort einen Arzt zu kontaktieren.

#### Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Diclo-Denk 50 mg 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. Diclo-Denk 50 mg 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 Diclo-Denk 50 mg bei Patienten mit einer hepatischen Porphyrrie, 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 nicht-steroidalen Antirheumatika, einschließlich Diclo-Denk 50 mg, wird eine Überwachung des Blutbildes empfohlen. Unter der Therapie mit Diclo-Denk 50 mg 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

Diclo-Denk 50 mg sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrrie)
- 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 Diclo-Denk 50 mg 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. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Diclo-Denk 50 mg 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 Diclo-Denk 50 mg 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 Diclo-Denk 50 mg 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.

#### Diclo-Denk 50 mg enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diclo-Denk 50 mg 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 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 Diclo-Denk 50 mg 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. 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, 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 Diclo-Denk 50 mg 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 Diclo-Denk 50 mg 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.

#### 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

Vereinzelte wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels (z. B. Hyperglykämie oder Hypoglykämie) nach Gabe von Diclofenac berichtet, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

#### Probenecid

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

#### Potente CYP2C9-Inhibitoren

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

#### Chinolon-Antibiotika

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

## **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 postimplantärem 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 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, 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 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 Diclo-Denk 50 mg 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 Diclo-Denk 50 mg in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Diclofenac, 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 der Bewertung von 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)

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen beinhalten solche, die bei Diclo-Denk 50 mg 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, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis ulcerosa 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, 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 Abschnitt 4.3 und 4.4 ).

##### Herzerkrankungen

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

Sehr selten: Ödeme.

\* 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 Doppeltsehen).

#### 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, ebenso wie geringfügige 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, Meläna 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 Kolitis.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna 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: Nierengewebschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter 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 Diclo-Denk 50 mg 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 Diclo-Denk 50 mg nicht mehr anzuwenden.

Selten: Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock).

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem einschließlich Gesichtsödem, 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 Diclo-Denk 50 mg 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, Leberinsuffizienz.

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, Bewusstseinsbeeinträchtigung und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten. Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen sowie Funktionsstörungen von 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.

Bei einer potenziell toxischen Überdosierung kann Aktivkohle als Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosierung sollte eine Magenentgiftung (z. B. Magenspülung) durchgeführt werden.

## **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 magensaft-resistenten 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. 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 %.

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 Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Kapiteln beschriebenen Gefahren hinausgehen. Die chronische Toxizität von Diclofenac zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. In einer 2-Jahres-Toxizitätsstudie wurde bei mit Diclofenac behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
hochdisperses Siliciumdioxid  
mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K 25)  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Macrogol 6000  
Polysorbat 80  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisenoxidhydrat (E 172)  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern. Vor Feuchtigkeit schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungen mit 20, 50 und 100 magensaftresistente Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

DENK PHARMA GmbH & Co. KG  
Prinzregentenstr. 79  
81675 München

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

5999.00.01

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

22.03.1985/14.07.2008

#### **10. STAND DER INFORMATION**

09/2016

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig