

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Voltaren® retard 100 mg – Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Filmtablette enthält: Diclofenac-Natrium 100 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: ca. 119 mg Saccharose pro Filmtablette und weniger als 1 mmol Natrium pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtabletten

Rosafarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit abgerundeten Kanten, Prägung „CGC“ auf einer Seite und „CG“ auf der anderen Seite

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1. Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung folgender Schmerzzustände:

- Schmerzhafte Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthrit, Spondylarthrit, ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthrit;
- Spondylogene Schmerzsyndrome;
- extraartikulärer Rheumatismus;
- schmerzhafte, posttraumatische und postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände;
- schmerzhafte, entzündliche Zustände in der Gynäkologie (z.B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde (z.B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillitis, Otitis)
- primäre Dysmenorrhoe

Fieber allein ist keine Indikation.

In Abhängigkeit von der Indikation und der sich daraus ergebenden Anwendungsdauer sind Voltaren retard Filmtabletten für den Einsatz bei längerdauernden Schmerz- und Entzündungszuständen geeignet.

Wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung aus Voltaren retard Filmtabletten ist dieses Präparat nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

#### **4.2. Dosierung und Art der Anwendung**

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

Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Die Tagesdosis wird im Allgemeinen auf zwei Einzelgaben verteilt.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit, vorzugsweise zu den Mahlzeiten, einzunehmen. Die Filmtabletten dürfen nicht geteilt oder gekaut werden.

### Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 14. Lebensjahr:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 100-150 mg pro Tag. Sie wird in Form von 1 Filmtablette Voltaren retard erreicht, und wenn nötig durch zusätzliche Verwendung von Filmtabletten oder Suppositorien zu 50 mg erhöht. Sind die Symptome während der Nacht oder am Morgen besonders heftig, sollen Voltaren retard Filmtabletten am Abend eingenommen werden.

In leichteren Fällen oder zur Langzeitbehandlung ist in der Regel 1 Filmtablette Voltaren retard 100 mg pro Tag ausreichend bzw. stehen Voltaren 50 mg–Filmtabletten zur Verfügung.

### Weitere Indikationen (z.B. schmerzhafte postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände):

Die empfohlene Initialdosis beträgt 100-150 mg täglich. In leichteren Fällen sowie bei Jugendlichen über 14 Jahren sind in der Regel 50 - 100 mg pro Tag ausreichend.

Für diese Patienten stehen Voltaren Filmtabletten mit geringerer Dosierung (50 mg) zur Verfügung.

### Dysmenorrhoe:

Bei primärer Dysmenorrhoe muss die Dosis individuell angepasst werden und beträgt zwischen 50 und 150 mg täglich. Anfangs sind 50 bis 100 mg täglich zu empfehlen. Beginn der Behandlung beim Auftreten der ersten Symptome und Fortsetzung je nach Symptomatologie über einige Tage.

### Ältere Personen (ab 65 Jahren):

Bei älteren Personen ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägung Vorsicht angezeigt: Insbesondere wird empfohlen, bei geschwächten älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Niedrigdosierung bei Erwachsenen steht Voltaren in anderen Darreichungsformen zur Verfügung.

### Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren:

Voltaren retard 100 mg-Filmtabletten sind für Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren nicht geeignet.

### Leberfunktionsstörungen

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

### Nierenfunktionsstörungen

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

## **4.3. Gegenanzeigen**

Voltaren retard Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- Bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) oder andere Arzneimittel mit prostaglandinsynthesehemmender Wirkung Asthma, Angioödeme, Hautreaktionen oder Rhinitis, also von NSARs induzierte Kreuzreaktionen, auslösen können
- Hämatologischen Erkrankungen (z.B: Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese)

- Bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung
- Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen
- Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese)
- Gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR
- Zerebrovaskulärer Blutung
- Akuten starken Blutungen
- Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 14. Lebensjahr, da die für diese Patientengruppe empfohlene körperlsgewichtsbezogene Dosierung mit den 100 mg retard Filmlabletten nicht möglich ist.

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

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2 bzw. Gebrauchsinformation und Kardiovaskuläre Effekte weiter unten).

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

##### Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren), besonders wenn sie gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

##### Warnhinweise

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac wurde in sehr seltenen Fällen über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und generalisiertem bullösem fixem Arzneimittellexanthem 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.

Voltaren retard Filmlabletten sollen abgesetzt werden, wenn erste Anzeichen für Hautausschlag, Läsionen der Schleimhäute oder andere Anzeichen von Überreaktionen auftreten.

Wie mit anderen NSAR kann es in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, kommen, ohne dass die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit Diclofenac behandelt worden waren. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstellig werden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Wie auch andere NSAR können Voltaren retard Filmlabletten aufgrund ihres pharmakodynamischen Profils die Anzeichen und Symptome für eine Infektion maskieren.

##### Vorsichtsmaßnahmen

Bei älteren Patienten ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägungen Vorsicht angezeigt. Insbesondere wird empfohlen, bei geschwächten älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden.

##### Vorbestehendes Asthma:

Bei Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (sog. Nasenpolypen), chronischen, die Atemwege verengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders verbunden mit heuschnupfenartigen Symptomen) leiden, sind Reaktionen auf NSAR, wie verstärktes Asthma (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Angioödem oder Nesselsucht (Urtikaria) häufiger als bei anderen Patienten. Daher ist bei solchen Patienten besondere Vorsicht angezeigt (Notfallbereitschaft). Das Gleiche gilt auch für Patienten, die auf andere Stoffe überempfindlich (allergisch) reagieren, z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.

#### Gastrointestinale Effekte:

Wie mit allen NSAR ist bei der Verschreibung von Diclofenac an Patienten mit Symptomen, die gastrointestinale Störungen vermuten lassen oder mit einer Anamnese mit Hinweisen auf Magen- oder Darmulzeration, Blutung oder Perforation besondere Vorsicht und spezielle Überwachung geboten (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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.

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 und weiterführen. Ältere Patienten zeigen eine größere Häufigkeit an Nebenwirkungen unter NSAR, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforation, die letal ausgehen können.

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 Krankengeschichte mit gastrointestinalen Beschwerden, vor allem ältere Patienten, sollen alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (vor allem gastrointestinale Blutungen) ihrem Arzt melden. Vorsicht wird auch bei Patienten empfohlen, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für eine gastrointestinale Ulzeration oder Blutung erhöhen könnten, wie etwa systemische Kortikosteroide, Antikoagulantien (wie z.B. Warfarin), Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

#### Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte:

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter, bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR - Therapie berichtet wurden.

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

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) für kardiovaskuläre Ereignisse sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

Dies gilt insbesondere, wenn die Behandlung über mehr als 4 Wochen andauert. Die Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von arteriothrombotischen Ereignissen wachsam sein (z.B. Brustschmerz, Kurzatmigkeit, Schwäche, undeutliches Sprechen), welche ohne Vorwarnungen auftreten können. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn ein solcher Fall eintritt.

#### Hepatische Effekte:

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 Behandlung mit Voltaren retard Filmtabletten eine regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion angezeigt. Voltaren retard Filmtabletten sollten 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 ohne vorausgehende Symptome auftreten.

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

#### Renale Effekte:

Bei der Anwendung von NSAR, einschließlich Diclofenac, wurde über Flüssigkeitsretention und Ödeme berichtet. Daher ist für folgende Patienten besondere Vorsicht angezeigt:

Patienten mit einer eingeschränkten Herz- oder Nierenfunktion, Patienten mit einer Vorgeschichte von Bluthochdruck, ältere Patienten, Patienten, die eine begleitende Behandlung mit Diuretika oder Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion signifikant beeinflussen, Patienten mit einer wesentlichen Verringerung des extrazellulären Volumens aufgrund verschiedener Ursachen, z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei diesen Fällen eine Bestimmung der Nierenfunktion angezeigt. Eine Unterbrechung der Therapie führt normalerweise zu einer Wiederherstellung des Zustands vor der Behandlung.

#### Hämatologische Effekte:

Im Fall einer längeren Anwendung wird wie bei allen NSAR eine Überwachung des Blutbildes empfohlen.

Wie mit anderen NSAR kann bei Behandlung mit Voltaren retard Filmtabletten eine temporäre Hemmung der Plättchen-Aggregation auftreten. Patienten mit einer Beeinträchtigung der Hämostase sollten sorgfältig überwacht werden.

#### Hautreaktionen:

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon tödlich, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und generalisiertem bullösem fixem Arzneimittelexanthem wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac in sehr seltenen Fällen berichtet (siehe Abs. 4.8).

Patienten scheinen das höchste Risiko für diese Reaktionen schon früh im Verlauf der Therapie zu haben, wobei der Beginn der Reaktion in den meisten Fällen innerhalb des ersten Monats der Behandlung auftritt. Voltaren sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Wie mit anderen NSAR kann es in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, kommen, ohne dass die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit Diclofenac behandelt worden waren.

#### Allgemeine Hinweise

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften kann Diclofenac - wie auch andere NSAR - die Symptome einer Infektion (z.B. Fieber, Schmerzen) verschleiern. Die Patienten sollten darüber informiert werden, bei Weiterbestehen oder Verschlimmerung von Schmerzen oder anderer Entzündungszeichen wie z.B. bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens sowie beim Auftreten von Fieber unter der Therapie, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

#### *Analgetikainduzierter Kopfschmerz*

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem, Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

#### *Nierenschäden*

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

#### *Saccharose-Unverträglichkeit:*

Voltaren retard Filmtabletten enthalten Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Die folgenden Wechselwirkungen wurden berichtet (einschließlich solcher, die mit Voltaren retard Filmtabletten und/oder anderen Darreichungsformen von Voltaren beschrieben wurden):

#### Starke CYP2C9-Hemmer

Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac gleichzeitig mit starken CYP2C9-Hemmern (wie z.B. Sulfinpyrazon und Voriconazol) verordnet wird; dies könnte zu einer signifikanten Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen und der Diclofenac-Exposition führen aufgrund einer Hemmung der Metabolisierung von Diclofenac.

#### CYP2C9-Induktoren

Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Verschreibung von Diclofenac mit CYP2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin). Es kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-Konzentration und Exposition von Diclofenac kommen.

#### Lithium/Digoxin/Phenytoin

Bei gleichzeitiger Anwendung kann Diclofenac den Plasmaspiegel von Lithium, Digoxin oder Phenytoin erhöhen. Die Kontrolle der Serumspiegel wird daher empfohlen.

#### Diuretika/Antihypertensiva

Wie andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) kann Diclofenac bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika oder Antihypertensiva (z. B. Betablocker, ACE-Hemmer) die antihypertensive Wirkung abschwächen. Deshalb sollte die Kombination mit Vorsicht erfolgen und die Patienten, insbesondere ältere Patienten, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen. Patienten sollten entsprechend hydriert werden und die Nierenfunktion sollte nach Initiierung einer Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, wobei dies aufgrund des erhöhten Risikos einer Nephrotoxizität insbesondere für Diuretika und ACE-Hemmer gilt.

#### Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen

Eine begleitende Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim kann mit erhöhten Serumkaliumwerten verbunden sein; diese Werte sollten daher häufig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere NSAR und Kortikoide

Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac mit Kortikoiden oder anderen NSAR erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Begleitmedikation mit Acetylsalicylsäure führt zu einer Erniedrigung der Konzentration von Diclofenac im Serum.

#### Methotrexat

Diclofenac kann die tubuläre renale Clearance von Methotrexat hemmen, wodurch es zu einem Anstieg der Methotrexat-Spiegel kommt. Vorsicht ist angezeigt, wenn NSAR, einschließlich Diclofenac, weniger als 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat angewandt werden, weil die Konzentration von Methotrexat im Blut ansteigen und damit seine toxische Wirkung zunehmen kann.

#### Ciclosporin und Tacrolimus

Die Wirkung von NSAR 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.

#### Chinolon-Antibiotika

Vereinzelte Fälle von Krämpfen wurden berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und NSAR zurückzuführen waren.

#### Colestipol und Cholestyramin

Diese Substanzen können eine verzögerte oder verminderte Absorption von Diclofenac verursachen. Daher wird empfohlen, Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme von Colestipol/Cholestyramin einzunehmen.

#### Antikoagulanzen und thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). 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 (Kontrolle des Gerinnungsstatus).

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

Die gleichzeitige Einnahme von systemischen NSAR, einschließlich Diclofenac, zusammen mit SSRI kann das Risiko gastrointestinaler Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Antidiabetika

Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac gleichzeitig mit oralen Antidiabetika verabreicht werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Vereinzelte Fälle von hypo- und hyperglykämischen Reaktionen nach Gabe von Diclofenac wurden berichtet, die eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung nötig machten. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Es wurde auch vereinzelte Fälle von metabolischer Azidose berichtet, wenn Diclofenac zusammen mit Metformin verabreicht wurde, besonders bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung.

#### Probenecid/Sulfinpyrazon

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

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

#### **Schwangerschaft**

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

sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für eine kardiovaskuläre Missbildung stieg von weniger als 1% auf etwa 1,5% an. 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-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten (siehe auch Abschnitt 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac Oligohydramnion verursachen, das durch eine fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöst wird. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus gab es Berichte über eine Verengung des Ductus arteriosus während der Behandlung im zweiten Trimenon, von denen die meisten nach Absetzen der Behandlung verschwanden. Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon wird Diclofenac nur gegeben, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird, ist die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Nach einer mehrtägigen Exposition gegenüber Diclofenac soll ab der 20. Schwangerschaftswoche eine pränatale Überwachung auf Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Diclofenac soll abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenon können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

**- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:**

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

**- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:**

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

**Stillzeit**

Wie andere NSAR tritt Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Um unerwünschte Auswirkungen auf den Säugling auszuschließen, darf Diclofenac in der Stillzeit nicht angewendet werden.

**Fertilität**

Weibliche Fertilität:

Wie auch andere NSARs kann die Anwendung von Diclofenac die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Bei Frauen die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder sich einer Untersuchung auf mögliche Unfruchtbarkeit unterziehen, ist ein Absetzen von Voltaren retard Filmtabletten in Erwägung zu ziehen.

Männliche Fertilität:

Es gibt keine Daten beim Menschen über die Wirkung von Voltaren auf die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).



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

Patienten mit Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Schwindel, Vertigo, Schläfrigkeit oder anderen zentralnervösen Störungen unter Voltaren retard Filmtabletten dürfen keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Die am häufigsten, beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulcera, Perforationen, oder gastrointestinale Blutungen – manchmal auch tödlich, besonders bei älteren Personen – kommen vor. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, abdominelle Schmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurden nach der Anwendung von NSARs beschrieben. (siehe auch Abschnitt 4.4). Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung 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 Gegenanzeigen sowie Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Spontanmeldungen oder Literaturberichten sind unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt und entsprechend der Häufigkeit gereiht. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt, die häufigste zuerst, wobei bei der Bewertung von Nebenwirkungen die folgenden Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt werden:

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. Für unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Post-Marketing-Phase kann die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden. Daher wurde diese als nicht bekannt kategorisiert.

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

##### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:***

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (hämolytische und/oder aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).  
Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Bei Langzeittherapie sollte daher das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

##### ***Erkrankungen des Immunsystems:***

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken

Gelegentlich: Urticaria

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

### ***Psychiatrische Erkrankungen***

Sehr selten: Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Angstgefühle, Alpträume, Reizbarkeit, psychotische Störungen

### ***Erkrankungen des Nervensystems:***

Häufig: Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Erregung

Selten: Unruhe, Schläfrigkeit

Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Parästhesie, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Zittern, Störungen der Geschmacksempfindungen, zerebrovaskuläre Ereignisse.  
Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Bewusstseinstörung. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematodes, Mischkollagenosen) zu sein.

### ***Augenerkrankungen:***

Gelegentlich: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)

### ***Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:***

Häufig: Schwindel

Selten: Vorübergehende Hörstörungen, Tinnitus

### ***Herzerkrankungen:***

Gelegentlich: Myokardinfarkt, Herzversagen, Palpitationen, Brustschmerz, Ödeme, Kounis-Syndrom

### ***Gefäßerkrankungen:***

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis

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

Selten: Asthma (einschließlich Dyspnoe)

Sehr selten: Pneumonitis

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:***

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, geringfügige Blutverluste

Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Blähungen, Inappetenz

Selten: Gastritis, gastrointestinale Blutung, Haematemesis, Melaena, blutiger Durchfall, gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)

Sehr selten: Pankreatitis, Colitis (einschließlich, blutende Dickdarmentzündungen und Verstärkung von ulzerativen Dickdarmentzündungen oder Morbus Crohn), Obstipation, Stomatitis, Glossitis, Läsionen der Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen (bei oralen DF)

Nicht bekannt: Ischämische Kolitis

### ***Leber- und Gallenerkrankungen:***

Häufig: Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen)

Gelegentlich: Hepatitis, Gelbsucht, Leberschäden verschiedenen Schweregrades

Sehr selten: Fulminant verlaufende Hepatitis (auch ohne Prodomalsymptome), hepatische Nekrose, Leberversagen

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:***

Häufig: Hautausschlag

Selten: Urtikaria

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

Nicht bekannt: Fixes Arzneimittelexanthem, generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem

### ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege:***

- Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz)
- Sehr selten: Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie, tubulointerstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose

### ***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.

### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:***

- Selten: Ödeme

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

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

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9. Überdosierung**

### **Symptome:**

Ein typisches klinisches Erscheinungsbild einer Überdosierung von Diclofenac ist nicht bekannt. Eine Überdosierung kann zu Symptomen wie Erbrechen, gastrointestinaler Blutung, Diarrhoe, Schwindel, Tinnitus oder Krampfanfällen führen. Im Falle einer starken Vergiftung sind auch akute Niereninsuffizienz und Leberschäden, sowie Hypotension, Atemdepression und Zyanose möglich.

### **Behandlung:**

Die Behandlung akuter Vergiftungen mit NSARs, einschließlich Diclofenac, ist im Wesentlichen unterstützend und symptomatisch. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Unterstützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung sollten im Falle von Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krampfanfällen, gastrointestinalen Beschwerden und Atemdepression eingesetzt werden.

Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung und der extensiven Metabolisierung von NSARs, einschließlich Diclofenac, höchstwahrscheinlich bei der Elimination von NSARs nicht zielführend.

Die Gabe von Aktivkohle kann nach der Einnahme einer potenziell toxischen Überdosis in Erwägung gezogen werden sowie Magendekontamination (z.B. Auslösen von Erbrechen, Magenspülung) nach einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosis.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen; ATC-Code: M01AB05

Diclofenac ist eine nichtsteroidale Wirksubstanz mit antirheumatischer, antiphlogistischer, analgetischer sowie antipyretischer Eigenschaft, vorwiegend durch Hemmung der Prostaglandinsynthese. In hohen Dosen (200 mg) wird vorübergehend die experimentell ausgelöste Thrombozytenaggregation gehemmt.

### **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### **Resorption**

Nach der Menge des im Urin aufgefundenen unveränderten Diclofenac und seiner hydroxylierten Metaboliten zu urteilen, wird aus Voltaren retard Filmtabletten dieselbe Menge an Diclofenac freigesetzt und resorbiert wie aus magensaftresistenten Filmtabletten von Voltaren. Die systemische Verfügbarkeit von Diclofenac aus Voltaren retard Filmtabletten beträgt jedoch durchschnittlich etwa 82% der mit derselben Dosis Voltaren in Form von magensaftresistenten Filmtabletten erreichten (möglicherweise aufgrund des von der Freisetzungsgeschwindigkeit abhängigen Metabolismus während der ersten Leberpassage). Aufgrund der langsameren Freisetzung des Wirkstoffes aus Voltaren retard Filmtabletten werden niedrigere Plasmaspitzenkonzentrationen erreicht als nach Verabreichung von magensaftresistenten Filmtabletten. Mittlere Plasmaspitzenkonzentrationen von 0,5 µg/ml (1,6 µmol/l) werden durchschnittlich vier Stunden nach Verabreichung einer Filmtablette mit modifizierter Wirkstofffreisetzung zu 100 mg erreicht. Die Einnahme mit einer Mahlzeit hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Resorption und systemische Verfügbarkeit von Voltaren retard Filmtabletten.

Andererseits werden 24 Stunden nach Einnahme von Voltaren retard 100 mg-Filmtabletten mittlere Plasmakonzentrationen von 13 ng/ml (40 nmol/l) gemessen. Zwischen der resorbierten und der verabreichten Menge besteht eine lineare Beziehung.

Der Wirkstoff wird während der ersten Leberpassage (= "First-pass-Effekt") etwa zur Hälfte metabolisiert, was eine unterschiedliche Verfügbarkeit bei oraler und rektaler gegenüber der parenteralen Gabe zufolge hat.

Bei wiederholter Verabreichung ändert sich die Kinetik nicht. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle kommt es zu keiner Kumulation.

#### **Verteilung**

Proteinbindung: 99,7%, hauptsächlich an Albumin. Das apparente Verteilungsvolumen lässt sich berechnen und beträgt demnach 0,12 - 0,17 l/kg.

Diclofenac dringt in die Synovialflüssigkeit ein. Dort werden die Höchstkonzentrationen 2-4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen gemessen. Die apparente Halbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt 3-6 Stunden. Bereits 2 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist die Konzentration des Wirkstoffes in der Synovialflüssigkeit höher als im Plasma und bleibt bis zu 11 Stunden lang höher.

Diclofenac wurde in geringen Konzentrationen in der Muttermilch einer stillenden Mutter festgestellt. Die von einem gestillten Säugling aufgenommene Menge entspricht schätzungsweise einer Dosis von 0,03 mg/kg/Tag.

#### **Biotransformation**

Die Biotransformation von Diclofenac erfolgt teilweise durch Glucuronidierung des intakten Moleküls, aber vorwiegend durch einfache und mehrfache Hydroxylierung und Methoxylierung. Dadurch entstehen mehrere phenolische Metaboliten, die dann weitgehend an Glucuronsäure konjugiert werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind, wenn auch wesentlich weniger als Diclofenac, pharmakologisch wirksam.

#### **Elimination**

Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance von  $263 \pm 56$  ml/min (Mittelwert  $\pm$  SD). Die terminale Halbwertszeit beträgt 1-2 Stunden. Auch vier der Metaboliten, darunter die

beiden aktiven Metaboliten, haben eine kurze Halbwertszeit von 1-3 Stunden. Eine wesentlich längere Halbwertszeit hat der praktisch inaktive Metabolit 3'-Hydroxy-4'-Methoxy-diclofenac. Etwa 60% der applizierten Dosis werden im Urin ausgeschieden, und zwar als Glucuronid des intakten Moleküls und in Form von Metaboliten, die ebenfalls überwiegend an Glucuronsäure konjugiert sind. Weniger als 1% wird in unveränderter Form ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird in Form von Metaboliten über die Galle in den Faeces ausgeschieden. Resorption, Biotransformation und Elimination sind altersunabhängig.

### 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien mit Diclofenac zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungsstudien an Tieren zeigten, dass die Verabreichung von Diclofenac keine teratogene Wirkung während der Organogenese trotz der Induktion von maternaler und fetaler Toxizität bei Mäusen in oralen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag (entsprechend des 0,41-fachem der maximal empfohlenen Humandosis [MRHD] von Voltaren (= 200 mg/Tag) basierend auf dem Vergleich der Körperoberfläche (BSA/Body surface area)), und bei Ratten und Kaninchen bei oralen Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag (0,41- bzw. 0,81-fache der MRHD basierend auf dem Vergleich der BSA) hat. Betreffend chronische Toxizität liegen Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies vor.

Diclofenac, das männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosis von 4 mg/kg/Tag verabreicht wurde (etwa das 0,16-fache des MRHD im Vergleich zur BSA), hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit oder die prä-, peri- und postnatale Entwicklung der Jungtiere. Die Gabe von NSAR (einschließlich Diclofenac) hemmte bei Kaninchen die Ovulation, bei Ratten die Implantation und die Plazentabildung und führte bei trächtigen Ratten zu einem frühzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. In einer Studie, in der trächtigen Ratten vom 15. Gestations- bis zum 21. Laktationstag 2 oder 4 mg/kg Diclofenac (das 0,08- bzw. 0,16-fache der MRHD auf Basis der BSA) oral verabreicht wurde, wurde eine signifikante mütterliche Mortalität (verursacht durch gastrointestinale Ulzerationen, Peritonitis und Veränderungen im Blutbild) festgestellt. Für die Muttertiere toxische Dosen von Diclofenac waren bei Ratten mit Dystokie, verlängerter Trächtigkeit, vermindertem fötalen Überleben und Verzögerung des intrauterinen Wachstums verbunden. Die geringfügigen Wirkungen von Diclofenac auf die Reproduktionsparameter und die Geburt sowie die Verengung des Ductus arteriosus Botalli in utero sind pharmakologische Folgen dieser Klasse der Prostaglandinsyntheseshemmer.

In verschiedenen Untersuchungen wurden weder *in vitro* noch *in vivo* mutagene Wirkungen gefunden, und Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben kein karzinogenes Potential.

In Konzentrationen, die den beim Menschen im Plasma oder in Synovialflüssigkeit erreichten Werten entsprechen, verursacht Diclofenac-Natrium *in vitro* (Kaninchenzellen) keine Unterdrückung der Biosynthese von Proteoglykanen im Knorpel.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Saccharose, hochdisperses Siliciumdioxid, Cetylalkohol, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon

Filmüberzug: Saccharose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polysorbat 80, rotes Eisenoxid (E 172), gereinigter Talk, Titandioxid (E 171), Polyethylenglycol 8000;

### 6.2. Inkompatibilitäten

Keine bekannt

### **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**

Blisterpackungen aus Aluminium/PVC/PE/PVDC, Umkarton aus Papier  
Packungen zu 10, 30 und 50 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-16856

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Dezember 1980  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.06.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

07/2025

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.