

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****Diclofenac 50 Heumann**

Magensaftresistente Tabletten mit 50 mg Diclofenac-Natrium

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Eine magensaftresistente Tablette enthält 50 mg Diclofenac-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine magensaftresistente Tablette enthält 38 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Magensaftresistente Tablette

Bei Diclofenac 50 Heumann handelt es sich um rot-braune, runde bikonvexe Tabletten.

**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 oder Operationen.
- schmerzhafter Regelblutung (Dysmenorrhö ohne Organbefund),
- Schmerzen bei akuter und subakuter Adnexitis (als Grundbehandlung ist im Allgemeinen eine antibiotische Therapie angezeigt),
- Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall oder entzündlichem peritumoralem Ödem.

Hinweis zur Anwendung nach Operationen

Die Anwendung von Diclofenac nach Operationen ist nur bei Patienten angezeigt, bei denen vor der Operation keine erhöhte Blutungsneigung, eingeschränkte Nierenfunktion oder Hinweise auf Magen- und Darmgeschwüre in der Vorgeschichte bestanden. Insbesondere nach größeren chirurgischen Eingriffen mit hohem Blut- und Flüssigkeitsverlust darf die Anwendung erst dann erfolgen, wenn sich die renale Ausscheidung postoperativ normalisiert hat.

Da der Wirkstoff Diclofenac möglicherweise verzögert aus Diclofenac 50 Heumann freigesetzt wird, kann es zu einem späteren Wirkungseintritt kommen. Deshalb sollte Diclofenac 50 Heumann 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 der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 50 und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag, verteilt auf 1–3 Einzeldosen.

Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
Erwachsene	1 magensaftresistente Tablette (entspr. 50 mg Diclofenac-Natrium)	1–3 magensaftresistente Tabletten (entspr. 50–150 mg Diclofenac-Natrium)

**Art der Anwendung**

Diclofenac 50 Heumann Tabletten werden im Ganzen mit reichlich Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) ein bis zwei Stunden vor der Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerbrochen werden.

Über die Dauer der Einnahme entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Diclofenac 50 Heumann über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

**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 (siehe Abschnitt 5.2)

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 ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

**4.3 Gegenanzeigen**

Diclofenac 50 Heumann darf nicht angewendet werden bei:

- einer 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 nichtsteroidalen

Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in der Vergangenheit,

- ungeklärten Blutbildungsstörungen,
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzera oder Blutungen),
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR,
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen,
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4),
- schwerer Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4),
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6),
- bekannter Stauungsinsuffizienz (NYHA II – IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer Gefäßkrankheit und/oder zerebrovaskulärer Krankheit.

Die Tabletten dürfen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung****Gastrointestinale Sicherheit**

Die Einnahme von Diclofenac 50 Heumann in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken 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 beenden.

# Diclofenac 50 Heumann

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 Thrombozyten-Aggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Diclofenac 50 Heumann 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 bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, berichtet wurden.

Besondere Vorsicht ist geboten 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). Bei solchen Patienten wird eine vorsorgliche Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Nach Abbruch der Therapie folgt gewöhnlich die Wiederherstellung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt und Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Anwendung über einen langen Zeitraum (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 zu „Gegenanzeigen“ sowie „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Diclofenac nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden.

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

## 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 Diclofenac 50 Heumann abgesetzt werden.

## Hepatische Wirkungen

Vorsicht ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen geboten, da sich ihr Zustand unter der Therapie mit Diclofenac verschlechtern könnte. Sollte Diclofenac 50 Heumann für einen längeren Zeitraum oder wiederholt eingenommen werden, ist als Vorsichtsmaßnahme eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion indiziert. Wenn klinisch Anzeichen für eine Lebererkrankung festgestellt werden, sollte Diclofenac 50 Heumann sofort abgesetzt werden.

## Sonstige Hinweise

Diclofenac 50 Heumann sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie),
- bei systemischem Lupus erythematoses (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 Einnahme von Diclofenac 50 Heumann 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 Einnahme von Diclofenac 50 Heumann muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

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

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

Wenn während der Einnahme von Diclofenac 50 Heumann 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 Einnahme von Diclofenac 50 Heumann ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

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

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

Bei Anwendung von NSAR, einschließlich Diclofenac, können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diclofenac 50 Heumann nicht einnehmen.

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

##### Andere NSAR, Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Glukokortikoide

Die gleichzeitige Einnahme von Diclofenac 50 Heumann mit anderen NSAR, Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure, Glukokortikoiden oder SSRI kann das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen wie z. B. Ulzera und Blutungen erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Einnahme von Diclofenac 50 Heumann 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 Einnahme von Diclofenac 50 Heumann 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).

##### Methotrexat

Die Einnahme von Diclofenac 50 Heumann 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

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Es wird besondere Vorsicht empfohlen, da eine Komedikation das Blutungsrisiko erhöhen könnte. Deswegen wird eine strenge Überwachung dieser Patienten empfohlen.

##### 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

Vereinzelte 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 embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers, 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 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 thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs.

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 Einnahme von Diclofenac 50 Heumann kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Diclofenac 50 Heumann in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Einnahme von Diclofenac 50 Heumann 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:



# Diclofenac 50 Heumann

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen beinhalten solche, die bei Diclofenac magensaftresistenten Tabletten 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.

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 Anwendung über einen langen Zeitraum (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 zu „Gegenanzeigen“ sowie „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

## Herzerkrankungen

**Sehr selten:** Palpitationen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Brustschmerz.

## 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:** Zentralknervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwin-

del, Benommenheit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

**Sehr selten:** Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Zittern.

## Augenerkrankungen

**Sehr selten:** Sehstörungen (Verschwommen- und Doppeltsehen).

## Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

**Sehr selten:** Tinnitus, vorübergehende Hörstörungen.

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

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

**Gelegentlich:** Hämatemesis, Meläna oder blutiger Durchfall.

**Selten:** Gastritis.

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

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:** Nierengewebsschädigungen (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 Einnahme von Diclofenac 50 Heumann 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 Bewusstseinsstörung 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 Diclofenac 50 Heumann nicht mehr einzunehmen.

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

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

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist Diclofenac 50 Heumann nicht mehr einzunehmen und sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

**Sehr selten:** Allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis.

## Leber- und Gallenerkrankungen

**Häufig:** Erhöhung der Serumtransaminasen.

**Gelegentlich:** Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus (sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome).

**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 Brust-raums und Mediastinums

Selten: Asthma (einschließlich Atemnot).

Sehr selten: Pneumonie.

## 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, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung  
Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Tinnitus, Krämpfe, Hyperventilation, Bewusstseinseintrübung 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.

b) 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

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.

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Diclofenac bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA)/juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) bei Kindern und Jugendlichen vor. In einer randomisierten, doppelblinden, 2-wöchigen Parallelgruppenstudie bei Kindern im Alter von 3 bis 15 Jahren mit JRA/JIA wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Diclofenac in einer Dosierung von täglich 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht mit Acetylsalicylsäure (ASS, täglich 50 bis 100 mg/kg Körpergewicht) und Placebo (15 Patienten in jeder Gruppe) verglichen. Die Auswertung zeigte, dass 11 von 15 der mit Diclofenac, 6 von 12 der mit ASS und 4 von 15 der mit Placebo behandelten Patienten Verbesserungen mit statistisch signifikanten ( $p < 0,05$ ) Unterschieden aufwiesen. Die Anzahl der empfindlichen Gelenke nahm unter Diclofenac und ASS ab, jedoch unter Placebo zu. Bei einer zweiten randomisierten, doppelblinden, 6-wöchigen Parallelgruppenstudie bei Kindern im Alter von 4 bis 15 Jahren mit JRA/JIA war die Wirksamkeit von Diclofenac (tägliche Dosierung von 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht,  $n = 22$ ) vergleichbar mit der von Indometacin (tägliche Dosierung von 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht,  $n = 23$ ).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Poly(acrylat, methacrylat), Povidon, Talkum, Hypromellose, Triethyl(2-acetoxypropyl-1,2,3-tricarboxylat), Macrogol, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat; Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister bestehend aus PVC/PVdC/Alu-Per-gamin-Folie  
Originalpackungen mit 20, 50 und 100 magensaftresistenten Tabletten  
Klinikpackungen mit 250 (5  $\times$  50) magensaftresistenten Tabletten  
HDPE-Flasche mit 100 magensaftresistenten Tabletten.\*

\* Zur Anwendung an mehr als einem Patienten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

# Diclofenac 50 Heumann

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung****HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

norispharm GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

und

Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

**8. Zulassungsnummer**

11524.01.01

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
27.09.1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
26.09.2003

**10. Stand der Information**

12/2013

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt