Diclofenac dura® 25 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclofenac dura 25 mg
magensaftresistente Tabletten

Für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Diclofenac-Natrium

1 magensaftresistente Tablette enthält 25 mg Diclofenac-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Diclofenac dura 25 mg sind braun-gelbe, runde, gewölbte magensaftresistente Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber

Wegen einer möglicherweise verzögerten Wirkstofffreisetzung aus der in *Diclofenac dura 25 mg* vorliegenden magensaftresistenten Formulierung kann es zu einem späteren Wirkungseintritt kommen. Deshalb sollte *Diclofenac dura 25 mg* nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle.

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es soll 4 Stunden nicht unterschreiten.

Der Patient wird darauf hingewiesen, dass er bei Beschwerden, die länger als 4 Tage bzw. 3 Tage bei Fieber anhalten, einen Arzt aufsuchen sollte.

Alter:	Einzeldosis: *Diclofenac dura 25 mg*	Tagesgesamtdosis: *Diclofenac dura 25 mg*
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1–2 (entsprechend 25 mg–50 mg Diclofenac-Natrium)	2–3 (entsprechend 50–75 mg Diclofenac-Natrium)

Art und Dauer der Anwendung:

Diclofenac dura 25 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (einem Glas Wasser) ein bis zwei Stunden vor der Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen.
Diclofenac dura 25 mg soll nur kurzfristig eingenommen werden.

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 s. 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 s. Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (jünger als 15 Jahre):
Eine Anwendung von Diclofenac, dem Wirkstoff von *Diclofenac dura 25 mg,* bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren wird nicht empfohlen, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen s. auch Abschnitt 4.3.

4.3 Gegenanzeigen

Diclofenac dura 25 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder gegen andere Schmerz-, Entzündungs- und Rheumamittel;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in der Vergangenheit
- ungeklärten Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorraghien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR;
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen;
- schwerer Herzinsuffizienz;
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (s. Abschnitt 4.6);
- Kindern und Jugendliche unter 15 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von *Diclofenac dura 25 mg* in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxigenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

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

Ältere Patienten:
Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (s. Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:
Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR 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 (s. 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 (s. 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 Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (s. Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter *Diclofenac dura 25 mg* zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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 (s. 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 berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arte-

riellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Diclofenac nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (s. 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 dura 25 mg*** abgesetzt werden.

Hepatische Wirkungen

Vorsicht ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen geboten, da sich ihr Zustand unter der Therapie mit Didofenac verschlechtern könnte. Sollte ***Diclofenac dura 25 mg*** 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 dura 25 mg*** sofort abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Diclofenac dura 25 mg sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (s. Abschnitt 4.8).
- bei leichtem Dehydrieren (z. B. aufgrund einer Krankheit, Durchfall)

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte;
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz;
- bei eingeschränkter Nierenfunktion;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von ***Diclofenac dura 25 mg*** ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von ***Diclofenac dura 25 mg*** 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 Anwendung von ***Diclofenac dura 25 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 ***Diclofenac dura 25 mg*** 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 können durch gleichzeitigen Genuss 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, Lactose-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ***Diclofenac dura 25 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 Ulcera 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 ***Diclofenac dura 25 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:
Nicht-steroidale Antirheumatika 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, dass die Cyclooxigenase 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. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.
Die gleichzeitige Gabe von ***Diclofenac dura 25 mg*** und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen.

Glucocorticoide:
erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (s. Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):
erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4.)

Methotrexat:
Die Gabe von ***Diclofenac dura 25 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.

Antikoagulanzien:
NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien wie Warfarin verstärken (s.Abschnitt 4.4.)

Sulfonylharnstoffe:
Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Gabe von Diclofenac berichtet, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

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

Chinolon-Antibiotika
Die gleichzeitige Gabe von ***Diclofenac dura 25 mg*** und Chinolon-Antibitoika erhöht bzw. verstärkt vereinzelt die unerwünschten Wirkungen (Krämpfe).

4.6 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. 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 embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten 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:
- 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 ***Diclofenac dura 25 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 ***Diclofenac dura 25 mg*** in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von ***Diclofenac dura 25 mg*** in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

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 Ulcera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis 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 berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose), hämolytischen 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.

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, Bauchkrämpfe, Inappetenz sowie gastrointestinale Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).
Gelegentlich: Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall.
Sehr selten: Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende Colitiden oder Verstärkung einer Colitis ulzerosa/eines Morbus Crohn, Obstipation, Pankreatitis.

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

Sehr selten: diaphragmaartige intestinale Strikturen.

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.

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika 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 ***Diclofenac dura 25 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 Bewusstseinstrübung 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 dura 25 mg*** nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: 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 ***Diclofenac dura 25 mg*** nicht mehr einzunehmen und sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

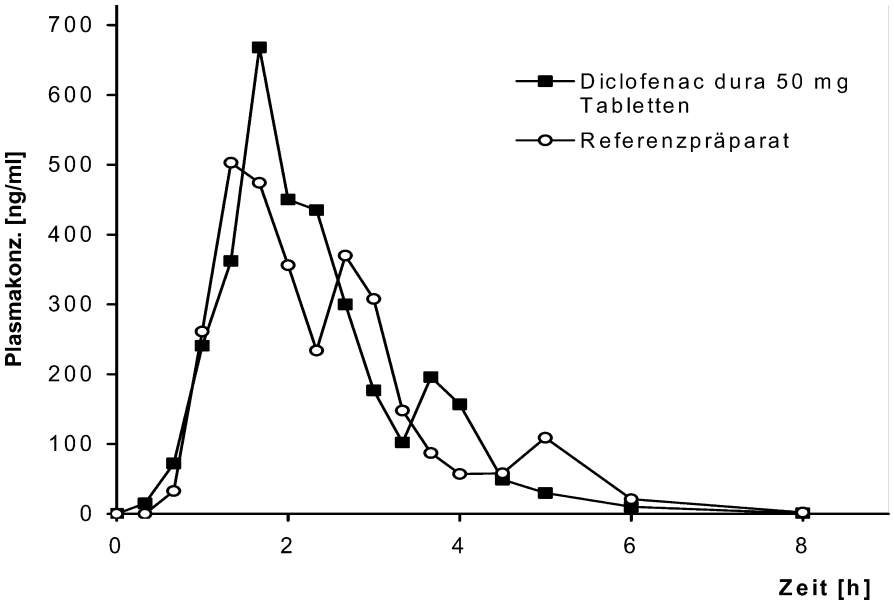
Sehr selten: allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis.

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).

Die Leberwerte sollen bei einer Langzeittherapie daher regelmäßig kontrolliert werden.

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression, Angstgefühle, Alpträume.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie. Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen sowie Funktionsstörungen von Leber und der Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

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-Analgetikum, 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 magensaftresistenten Darreichungsformen wird Diclofenac distal vom Magen vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden in Abhängigkeit von der Dauer der Magenpassage nach 1–16 Stunden, im Mittel nach 2–3 Stunden erreicht. Nach i.m. Gabe werden maximale Plasmaspiegel nach 10–20 Minuten, nach rektaler Gabe ca. nach 30 Minuten erreicht. 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 Eliminationshalbwertzeit ca. 2 Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 männlichen Probanden (Cross-over Design, einmalige Gabe von 50 mg Diclofenac-Natrium) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat *Diclofenac dura 50 mg*	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [ng/ml]:	1359 ± 324	1240 ± 196
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) [h]:	1,81 ± 0,72	2,0 ± 1,03
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [ng × h/ml]:	1141 ± 253	1071 ± 193

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung

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 nichtteratogen 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, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Povidon K 30, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, Talkum, Triethyl(2-acetoxypropan-1, 2, 3-tricarboxylat), Hypromellose, Macrogol 6000, Macrogol 400, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171) Eisen(III)-hydroxidoxid × H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Diclofenac dura 25 mg ist in Aluminium-PVC/PVDC-Blistern verpackt.

Diclofenac dura 25 mg ist in Packungen mit 10 [N 1], 20 [N 1] und 30 [N 2] magensaftresistenten Tabletten erhältlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt
Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471
Email: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

8337.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.09.1989/27.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

~~Zentrale Anforderung an:~~

~~Rote Liste Service GmbH~~

~~FachInfo-Service~~

~~Postfach 11 01 71~~

~~10831 Berlin~~