

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclofenac Genericon 50 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Diclofenac-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

40 mg Lactose-Monohydrat bzw. 0,016 mg Gelborange S (E110) pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (gelb, rund, bikonvex)

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung folgender Schmerzzustände:

- Schmerzhaft Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthrit, Spondylarthrit ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthrit
- Spondylogene Schmerzsyndrome
- Extraartikulärer Rheumatismus
- Schmerzen bei akuten Gichtanfällen
- Schmerzhaft, posttraumatische Entzündungen, wie z.B. nach Verstauchungen
- Schmerzhaft, postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände (z.B. nach zahnärztlichen oder orthopädischen Eingriffen)
- Schmerzhaft, entzündliche Zustände in der Gynäkologie (z.B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde (z.B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillit, Otitis), jedoch nur zusätzlich zu einer Behandlung der Grunderkrankung
- Primäre Dysmenorrhoe

Fieber allein ist keine Indikation.

Diclofenac Genericon 50 mg Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung ist dem Krankheitsbild individuell anzupassen. Die Tagesdosis ist im Allgemeinen auf zwei bis drei Einzelgaben zu verteilen.

Dosierung

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

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

Zur Linderung von nächtlichen Schmerzen und Morgensteifigkeit kann die Behandlung mit Filmtabletten während des Tages durch Verabreichung eines Suppositoriums vor dem Schlafengehen ergänzt werden (bis zu einer Gesamttagesdosis von maximal 150 mg Diclofenac).

### *Dysmenorrhoe*

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

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

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

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

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahre)*

Bei älteren Patienten 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).

#### *Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren*

Diclofenac Genericon 50 mg Filmtabletten sind für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren nicht geeignet.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Mit ausreichend Flüssigkeit, vorzugsweise vor den Mahlzeiten, einzunehmen. Die Filmtabletten dürfen nicht geteilt oder gekaut werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Anti-Rheumatika (NSAR) oder andere Arzneimittel mit prostaglandinsynthesehemmender Wirkung, Asthma, Angioödem, Hautreaktionen oder Rhinitis, also von NSAR induzierte Kreuzreaktionen, auslösen können
- bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung
- zerebrovaskuläre Blutungen
- akute starke Blutungen

- aktive peptische Ulzera oder Blutungen
- rezidivierende peptische Ulzera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung in der Anamnese)
- gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese, ausgelöst durch vorangegangene Therapie mit NSAR
- hämatologische Erkrankungen (z.B. Störungen der Hämatopoese, hämorrhagische Diathese, Porphyrie)
- schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- schwere Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- letztes Trimenon der Schwangerschaft und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Jugendliche bis zum 14. Lebensjahr, da eine körperrgewichtbezogene Dosierung mit Diclofenac Genericon 50 mg Filmtabletten nicht möglich ist. Für diese Personengruppe steht Diclofenac in anderen Darreichungsformen zur Verfügung.

#### **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 und unter Gastrointestinale und Kardiovaskuläre Effekte weiter unten).

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit systemischen NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer ist aufgrund fehlender Nachweise eines synergistischen Nutzens und der Möglichkeit von additiven Nebenwirkungen zu vermeiden.

##### 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). 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.

##### Warnhinweise

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 (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. Diclofenac ist abzusetzen, 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 können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftraten.

Wie auch andere NSAR kann Diclofenac aufgrund des pharmakodynamischen Profils die Anzeichen und Symptome für eine Infektion maskieren.

##### 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 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, Ulzerationen 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 Anastomosensleck 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 für gastrointestinale Blutung, Ulzeration oder Perforation erhöht sich mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, vor allem mit Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis zu beginnen und weiterzuführen. Bei älteren Patienten treten unter NSAR Therapie Nebenwirkungen häufiger auf, vor allem gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die auch tödlich verlaufen können.

Bei diesen Patienten wie auch bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) oder andere Substanzen enthalten, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, ist eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Protonenpumpenhemmer oder Misopristol) zu erwägen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden in der Krankengeschichte, insbesondere ältere Patienten, müssen 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, Antikoagulanzen (wie z.B. Warfarin), Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).

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

Nur mit besonderer Vorsicht sind NSAR bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) anzuwenden, da es zu einer Verschlechterung ihres Zustandes kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

#### Kardio- 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 über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Therapie berichtet wurde.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend darauf hin, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere in hoher Dosierung (150 mg/Tag) und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, mit einem erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) für kardiovaskuläre Ereignisse dürfen erst nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac

behandelt werden. Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, ist die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum anzuwenden. Es sind regelmäßig der Therapiebedarf sowie das Ansprechen auf die Therapie zu überprüfen.

Dies gilt insbesondere, wenn die Behandlung über mehr als 4 Wochen andauert. Die Patienten müssen in 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

Eine engmaschige ärztliche Überwachung ist erforderlich, wenn Diclofenac Patienten mit Leberfunktionsstörungen verschrieben wird, da es zu einer Verschlechterung ihres Zustands kommen kann.

Wie bei anderen NSAR kann es auch bei Diclofenac zu einer Erhöhung der Werte von einem oder mehreren Leberenzymen kommen. Als Vorsichtsmaßnahme wird daher bei längerer Anwendung von Diclofenac die Überwachung der Leberfunktion empfohlen. Diclofenac ist abzusetzen, wenn eine Leberfunktionsstörung bestehen bleibt oder sich verschlimmert, wenn klinische Symptome auftreten, die auf eine Erkrankung der Leber hinweisen, oder andere Erscheinungen (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.) auftreten. Unter der Einnahme von Diclofenac kann eine Hepatitis ohne vorausgehende Symptome auftreten.

Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Diclofenac 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 bei folgenden Patienten besondere Vorsicht angezeigt: Patienten mit einer eingeschränkten Herz- oder Nierenfunktion, Patienten mit Bluthochdruck in der Anamnese, ältere Patienten, Patienten, die gleichzeitig Diuretika oder Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion signifikant beeinflussen, Patienten mit einer erheblichen Verringerung des extrazellulären Volumens aufgrund verschiedener Ursachen wie z.B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3).

In diesen Fällen ist daher als Vorsichtsmaßnahme die Überwachung der Nierenfunktion angezeigt. Eine Unterbrechung der Therapie führt normalerweise zu einer Wiederherstellung des Zustands vor der Behandlung.

#### Hämatologische Effekte

Die Anwendung von Diclofenac wird nur für eine Kurzzeit-Behandlung empfohlen.

Bei längerdauernder Anwendung wird, wie bei allen NSAR, eine Überwachung des Blutbildes empfohlen. Wie mit anderen NSAR kann unter Diclofenac eine vorübergehende Hemmung der Plättchenaggregation auftreten. Patienten mit einer Beeinträchtigung der Hämostase müssen daher sorgfältig überwacht werden.

#### Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es scheint, dass für Patienten das höchste Risiko für das erste Auftreten solcher Reaktionen zu Beginn der Therapie besteht. Diclofenac muss beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder jedem anderen Hinweis auf eine 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 sind darüber zu informieren, 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 sind gegebenenfalls entsprechend zu informieren.

### *Analgetikanephropathie*

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko für ein Nierenversagen führen. Die Patienten sind gegebenenfalls entsprechend zu informieren.

### Sonstige Bestandteile

Eine Diclofenac Genericon 50 mg Filmtablette enthält 40 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diclofenac Genericon 50 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

Eine Diclofenac Genericon 50 mg Filmtablette enthält 0,016 mg Gelborange S (E 110), was allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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

Über folgende Wechselwirkungen wurde berichtet (einschließlich solcher, die mit Diclofenac Filmtabletten und/oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac beschrieben wurden):

### Potente CYP2C9-Hemmer

Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac gleichzeitig mit potenten CYP2C9-Hemmern (wie z.B. Sulfinpyrazon und Voriconazol) verordnet wird, da es aufgrund einer Hemmung der Metabolisierung von Diclofenac zu einer signifikanten Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen und der Diclofenac-Exposition kommen kann.

### 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 empfohlen.

### Diuretika/Antihypertensiva

Wie andere NSAR kann die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit Diuretika oder Antihypertensiva (z.B. Betablocker, ACE-Hemmer) deren blutdrucksenkende Wirkung abschwächen. Deshalb sind solche Kombinationen mit Vorsicht anzuwenden und die Patienten, insbesondere ältere Patienten, müssen ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen. Patienten müssen ausreichend hydriert sein und die Nierenfunktion ist nach Initiierung einer solchen Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, vor allem bei gemeinsamer Gabe mit Diuretika und ACE-Hemmern aufgrund des erhöhten Risikos für eine Nephrotoxizität.

### Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen

Eine begleitende Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim kann mit erhöhten Serum-Kaliumwerten verbunden sein. Daher sind die Werte engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere NSAR und Kortikosteroide

Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac mit anderen NSAR oder Kortikosteroiden erhöht das Risiko für 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 wird empfohlen, wenn NSAR, einschließlich Diclofenac, weniger als 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat angewandt werden, da 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. Deshalb sind NSAR bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin oder Tacrolimus in geringeren Dosen zu verabreichen.

#### Chinolon-Antibiotika

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

#### Colestipol und Cholestyramin

Diese Substanzen können eine verzögerte oder verminderte Resorption 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 Thrombozyten-Aggregationshemmer

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl klinische Untersuchungen keine Anhaltspunkte dafür geben, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzen beeinflusst, liegen Berichte über ein erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und Antikoagulanzen vor. Deshalb wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen (Kontrolle des Gerinnungsstatus).

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

Die gleichzeitige Einnahme von systemischen NSAR, einschließlich Diclofenac, und SSRI kann das Risiko für gastrointestinale 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. Vereinzelt wurde jedoch über hypo- und hyperglykämische Reaktionen nach Gabe von Diclofenac berichtet, die eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung nötig machten. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie als Vorsichtsmaßnahme die Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen. Es wurde auch vereinzelt über metabolische 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. Nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft weisen Daten aus epidemiologischen Studien auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis 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 wurde bei Tieren, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten, über eine erhöhte Inzidenz verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac Genericon ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit darf Diclofenac Genericon während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Wird Diclofenac Genericon von Frauen angewendet, die versuchen schwanger zu werden oder im ersten oder zweiten Trimenon schwanger sind, muss die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Diclofenac Genericon ab der 20. Schwangerschaftswoche ist eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht zu ziehen. Diclofenac Genericon ist abzusetzen, 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/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- am Ende der Schwangerschaft Mutter und Kind 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 Genericon während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert.

### Stillzeit

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

### Fertilität

#### *Weibliche Fertilität*

Wie auch andere NSAR 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 das Absetzen von Diclofenac zu erwägen.

#### *Männliche Fertilität*

Es gibt keine Daten beim Menschen über die Wirkung von Diclofenac 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 während der Behandlung mit Diclofenac dürfen keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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 Diclofenac Filmtabletten und/oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac bei kurzfristiger oder längerfristiger Anwendung berichtet wurden:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Sehr selten	Im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr selten	Störungen der Blutbildung (hämolytische und/oder

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
		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 ist daher das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren.
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken
	Gelegentlich	Urtikaria
	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem (einschl. Gesichtsoödem), Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Sehr selten	Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Angstgefühle, Alpträume, Reizbarkeit, psychotische Störungen,
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig	Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Erregung
	Sehr selten	Sensibilitätsstörungen, Parästhesie, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Zittern, Störungen der Geschmacksempfindung, zerebrovaskuläre Ereignisse. Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstörung wurde beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenosen) zu sein
<b>Augenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths</b>	Häufig	Schwindel
	Selten	Vorübergehende Hörstörungen, Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	Gelegentlich	Myokardinfarkt, Herzversagen, Palpitationen, Brustschmerzen, Ödeme, Kounis-Syndrom
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Sehr selten	Hypertonie, Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	Selten	Asthma (einschließlich Dyspnoe)
	Sehr selten	Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, geringfügige Blutverluste
	Häufig	Dyspepsie, Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Blähungen, Appetitlosigkeit
	Selten	Gastritis, gastrointestinale Blutungen, 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 Darreichungsformen)
	Nicht bekannt	Ischämische Kolitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Häufig	Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen)
	Gelegentlich	Hepatitis, Ikterus, Leberschäden verschiedenen Schweregrades
	Sehr selten	Fulminant verlaufende Hepatitis (auch ohne Prodromalsymptome), Lebernekrose, Leberversagen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Gelegentlich	Ausbildung von Ödemen (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz)
	Sehr selten	Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie, tubulointerstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Selten	Ödeme

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine Metaanalyse und pharmakoepidemiologische Daten weisen auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für arteriothrombotische Ereignisse (wie z.B. Myokardinfarkt) hin, die mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert sind, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (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

Es gibt kein charakteristisches klinisches Bild, das aus einer Diclofenac Überdosierung resultiert. Als Symptome einer Überdosierung können Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Diarrhoe, Schwindel, Tinnitus oder Konvulsionen auftreten. Bei einer signifikanten Intoxikation sind akutes Nierenversagen und Leberschädigung sowie Hypotension, Atemdepression und Zyanose möglich.

### Behandlung

Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, einschließlich Diclofenac, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer Therapie der Symptome. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Konvulsionen, gastrointestinales Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und symptomorientiert.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des extensiven Metabolismus von NSAR, einschließlich Diclofenac, sind spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion für die Elimination höchstwahrscheinlich nicht zielführend.

Nach der Einnahme einer potenziell toxischen Überdosierung kann die Gabe von Aktivkohle sowie eine Magenentgiftung (z.B. Auslösen von Erbrechen, Magenspülung) in Erwägung gezogen werden.

## 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) wurde vorübergehend die experimentell ausgelöste Thrombozytenaggregation gehemmt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Diclofenac wird – nach Passage der magensaftresistenten Filmtabletten durch den Magen – vollständig resorbiert.

Mittlere Plasmaspitzenkonzentrationen von 1,5 µg/ml (5 µmol/l) werden im Durchschnitt zwei Stunden nach Verabreichung von 50 mg erreicht. Zwischen der resorbierten und der verabreichten Menge besteht eine lineare Beziehung.

Bei Einnahme einer Filmtablette mit oder nach einer Mahlzeit erfolgt der Durchgang durch den Magen langsamer, als wenn die Filmtablette vor der Mahlzeit eingenommen wird. Die resorbierte Menge Diclofenac bleibt jedoch gleich.

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

Die Proteinbindung beträgt 99,7 %, wobei die Substanz hauptsächlich an Albumin gebunden wird. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 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 liegt 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 nach einmaliger und wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken 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 Diclofenac [= 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 Prostaglandinsynthesehemmer.

In verschiedenen Untersuchungen wurden weder *in vitro* noch *in vivo* mutagene Wirkungen gefunden, und Langzeitstudien mit 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

Lactose-Monohydrat

Maisstärke, Povidon

hochdisperses Siliciumdioxid

mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug

Eudragit L 30 D

Talkum  
Glyceroltriacetat  
Titandioxid (E171)  
Chinolingelb (E104)  
Gelborange S (E110)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Die Filmtabletten sind in Aluminium/Polyvinylchlorid-Blisterpackungen verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind.

Originalpackungen mit 10, 30, 50, 60, 90, 100 und 120 Filmtabletten.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.  
A-8054 Graz  
E-Mail: [genericon@genericon.at](mailto:genericon@genericon.at)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-18512

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Oktober 1988  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2024

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.