

Diclofenac AbZ 30 mg/g Gel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclofenac AbZ 30 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 30 mg Diclofenac-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 g Gel enthält 10 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Klares, transparentes, farbloses oder hellgelbes Gel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von aktinischen Keratosen (AK).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Diclofenac AbZ wird zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen. Die benötigte Menge richtet sich nach der Größe der betroffenen Fläche. Für gewöhnlich wird 0,5 g Gel (erbsengroß) auf eine 5 x 5 cm große Läsionsstelle zweimal täglich aufgetragen. Die Tageshöchstmenge von 8 Gramm Gel ermöglicht eine gleichzeitige Behandlung von bis zu 200 cm² Hautoberfläche.

Die Behandlungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Die größte Wirkung wurde bei Behandlungszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten.

Ältere Patienten

Die normale Dosis für Erwachsene kann angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Diclofenac AbZ* bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

AK ist eine Erkrankung, die bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen nicht auftritt und bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde. Daher liegen keine Dosierungsempfehlungen und Indikationen für die Anwendung von *Diclofenac AbZ* bei Kindern und Jugendlichen vor.

Art der Anwendung

Anwendung auf der Haut.

Das Gel sollte behutsam in die Haut eingerieben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wegen möglicher Kreuzreaktionen darf das Gel nicht bei Patienten angewendet werden, die auf Acetylsalicylsäure oder sonstige nicht-steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) mit Symptomen wie z. B. Asthma, allergische Rhinitis oder Urtikaria überempfindlich reagiert haben.
- Während des dritten Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Diclofenac AbZ 30 mg/g Gel



4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der niedrigen systemischen Resorption von Diclofenac ist die Wahrscheinlichkeit systemischer Nebenwirkungen nach der äußerlichen Anwendung von *Diclofenac AbZ* gering im Vergleich zur Häufigkeit der Nebenwirkungen, die bei oral angewendetem Diclofenac auftreten. Allerdings kann die Möglichkeit von systemischen Nebenwirkungen durch topische Anwendung von Diclofenac nicht ausgeschlossen werden, wenn das Gel auf großen Hautarealen und über einen längeren Zeitraum angewendet wird.

Bei Patienten mit aktiven Magen-Darm-Geschwüren oder -Blutungen oder reduzierter Herz-, Leber- oder Nierenfunktion und/oder einer entsprechenden Vorgeschichte sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, da in einzelnen Fällen systemische Nebenwirkungen (Nierenerkrankungen) im Zusammenhang mit äußerlich angewendeten Antiphlogistika berichtet wurden.

NSAR können die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen. Bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen und Blutungsneigung ist daher Vorsicht angezeigt, auch wenn die Wahrscheinlichkeit für systemische Nebenwirkungen gering ist.

Direkte Sonneneinwirkung und Solarien sollten während der Behandlung vermieden werden. Treten Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Diclofenac AbZ darf nicht auf Hautverletzungen, infizierte Hautstellen oder Dermatitis exfoliativa angewendet werden. Das Gel darf nicht in Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten kommen und darf nicht eingenommen werden.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn sich unter Anwendung des Gels ein generalisierter Hautausschlag entwickelt.

Topisches Diclofenac kann mit nicht-okklusiven Verbänden angewendet werden, darf aber nicht mit luftundurchlässigen Okklusivverbänden angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro g Gel.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die systemische Resorption von Diclofenac bei Anwendung einer topischen Darreichungsform sehr gering ist, sind derartige Wechselwirkungen sehr unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die systemische Konzentration von Diclofenac ist im Vergleich mit oralen Darreichungsformen nach einer topischen Anwendung geringer. Im Hinblick auf die Erfahrung mit der Behandlung mit NSARs mit systemischer Aufnahme wird Folgendes empfohlen:

- 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 Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen war von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Behandlung steigt.
- Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität nach systemischer Anwendung gezeigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust sowie zu embryo-fetaler Letalität führt. Darüber hinaus wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons darf Diclofenac nur angewendet 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 Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig (< 30 % der Körperoberfläche) und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden (nicht länger als 3 Wochen).

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer

- den Feten folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);

Diclofenac AbZ 30 mg/g Gel

- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion 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 Geburtsvorgangs.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Diclofenac geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei Anwendung therapeutischer Dosen von *Diclofenac AbZ* werden jedoch keine Auswirkungen auf den gestillten Säugling erwartet. Aufgrund des Mangels an kontrollierten Studien bei stillenden Frauen sollte das Arzneimittel während der Stillzeit nur nach ärztlicher Anweisung angewendet werden. In diesem Fall darf *Diclofenac AbZ* nicht auf der Brust stillender Mütter und nicht an anderen Stellen auf großen Hautbereichen oder über einen längeren Zeitraum aufgebracht werden.

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

Die kutane Anwendung von Diclofenac hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehören Hautreaktionen wie Kontaktdermatitis, Erythem und Hautausschlag (Rash) oder Reaktionen an der Applikationsstelle, wie Entzündungen, Hautreizungen, Schmerzen und Blasenbildung. In den klinischen Studien zeichnete sich kein altersbedingter Anstieg oder ein altersspezifisches Reaktionsmuster ab.

Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 gemäß dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* nach Systemorganklassen und in abnehmender Häufigkeit unter Verwendung folgender Kategorien aufgelistet: Sehr häufig (> 1/10); Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100); Selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Organklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|--|--|---|--------|---|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | Pustulöser Hautausschlag | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Die topische Anwendung großer Mengen kann zu systemischen Wirkungen einschließlich aller Arten von Überempfindlichkeitsreaktionen führen (einschließlich Urtikaria, Angioödem). | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Hyperästhesie, Muskelhypertonie, lokalisierte Parästhesien | | | | |
| Augenerkrankungen | Konjunktivitis | Augenschmerzen, Tränensekretionsstörungen | | | |
| Gefäßerkrankungen | | Blutungen | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | Asthma | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit | | Blutungen im Magen-Darm-Trakt | |

Diclofenac AbZ 30 mg/g Gel

| | | | | | |
|---|---|---|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Dermatitis (einschließlich Kontaktdermatitis), Ekzem, Hauttrockenheit, Erythem, Ödem, Juckreiz, Rash, schuppiger Hautausschlag, Hauthypertrophie, Hautulkus, vesiculobullöser Ausschlag | Alopezie, Gesichtssödem, makulopapulöser Hautausschlag, Seborrhoe | Bullöse Dermatitis | Lichtempfindlichkeitsreaktionen | Brennen an der Applikationsstelle. |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | Niereninsuffizienz | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Reaktionen an der Applikationsstelle (einschließlich Entzündung, Hautreizung, Schmerzen und Kribbeln oder Blasenbildung an der behandelten Stelle) | | | | |

Hauttests bei einer zuvor behandelten Patientengruppe zeigten eine 2,18%ige Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung gegenüber Diclofenac, die eine allergische Kontaktdermatitis (Typ IV) auslöst. Die klinische Relevanz ist derzeit noch unbekannt. Eine Kreuzreaktion mit anderen NSAR ist unwahrscheinlich. Serum-Tests bei über 100 Patienten zeigten keine Anti-Diclofenac-Antikörper (Typ-1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der niedrigen systemischen Resorption von Diclofenac ist eine durch äußerliche Anwendung verursachte Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Die Haut sollte jedoch mit Wasser abgespült werden. Es liegen keine klinischen Fälle einer Überdosierung durch orale Einnahme von *Diclofenac AbZ* vor.

Im Falle signifikanter systemischer Nebenwirkungen nach einer versehentlichen Einnahme (100 g *Diclofenac AbZ* enthalten 3.000 mg Diclofenac-Natrium) sind die allgemeinen Behandlungsmaßnahmen für Vergiftungen mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika durchzuführen.

Bei Komplikationen wie Nierenversagen, Krämpfen, Magen-Darm-Irritationen und Atemdepression sind unterstützende und symptomatische Behandlungen einzusetzen. Eine Magenentgiftung und die Gabe von Aktivkohle sollte in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn die Einnahme erst kurze Zeit zurück liegt. Wegen der hohen Proteinbindungsrate der NSAR werden spezielle Behandlungen (wie forcierte Diurese und Dialyse) hinsichtlich deren Ausscheidung wahrscheinlich nicht wirksam sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika; andere Dermatika, ATC-Code: D11 AX18

Wirkungsmechanismus

Diclofenac ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum/Antiphlogistikum. Der Wirkungsmechanismus von Diclofenac bei aktinischer Keratose ist nicht bekannt, kann aber mit der Hemmung des Cyclooxygenase-Stoffwechselweges zusammenhängen, der zu einer reduzierten Synthese von Prostaglandin E₂ (PGE₂) führt. Darüber hinaus hat die immunhistochemische Untersuchung von Hautbiopsien gezeigt, dass die klinischen Wirkungen

Diclofenac AbZ 30 mg/g Gel



von Diclofenac bei AK hauptsächlich durch antiinflammatorische, antiangiogenetische und möglicherweise antiproliferative Effekte sowie Apoptose-induzierende Mechanismen bedingt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass aktinische Keratose (AK)-Läsionen durch Diclofenac-haltiges Gel abklingen, wobei eine maximale therapeutische Wirkung 30 Tage nach Beendigung der Behandlung gesehen wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten aus 3 Unternehmen-gesponserten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien, in denen Diclofenac-haltiges Gel im Vergleichsarm angewendet wurde (Studien 0908, 1004 und 0702) liefern weitere Belege zur Wirksamkeit von Diclofenac-haltigem Gel bei der Behandlung von AK-Läsionen (einschließlich hyperkeratotischen Läsionen) bei einer Reihe von Endpunkten.

Im Einzelnen zeigte der Arm mit Diclofenac-haltigem Gel histologische Abheilungsraten zwischen 47,6 % und 54,1 % während diese zwischen 33,9 % und 42,7 % für die Salbengrundlage lagen. Ein vollständiges klinisches Abklingen der AK-Läsionen wurde bei 37,9 % bzw. 23,4 % der Patienten nach 30 (n = 11/29) bzw. 60 Tagen (n = 76/380) nach Behandlungsende erreicht.

In einer dreiarmligen Studie, in der 0,5 % 5-FU, Diclofenac-haltiges Gel und die Gelgrundlage miteinander verglichen wurden, waren die beiden aktiven Arme der Gelgrundlage hinsichtlich der histologischen und vollständigen Heilungsraten überlegen, während 0,5 % 5-FU dem Diclofenac-haltigen Gel nicht unterlegen war und eine vergleichsweise höhere Rate für das histologische Abklingen der Läsionen zeigte (70,1 % vs. 54,1 %).

Mäßige bis signifikante Verbesserungen wurden mittels Verwendung des Global Improvement Index nach der Behandlung mit Diclofenac-haltigem Gel berichtet.

Follow-up-Daten nach einjährigem Beobachtungszeitraum deuten darauf hin, dass nach 6 und 12 Monaten nach Behandlungsende mit Diclofenac-haltigem Gel bei 28,8 % bzw. 36,8 % eine vollständige Abheilung erreicht wurde (18,9 % bzw. 25,0 % zu ähnlichen Zeitpunkten unter Placebo).

Die Wirksamkeit von Diclofenac-haltigem Gel wurde an 32 Patienten (24 unter Diclofenac-haltigem Gel, 8 unter Placebo) untersucht, die sich zuvor einer Organtransplantation unterzogen hatten und deren Transplantat mittlerweile stabil war.

Sowohl hinsichtlich des vollständigen Abklingens der AK-Läsionen (41 % vs. 0 %) als auch der Verringerung der Anzahl von Läsionen (53 % vs. 17 %) war das Diclofenac-haltige Gel der Gelgrundlage überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die durchschnittliche Resorption von Diclofenac durch die Haut beträgt < 1 % bis 12 % mit einer großen interindividuellen Variabilität. Die Resorption hängt von der Menge der topisch aufgetragenen Dosis und dem Applikationsort ab.

Verteilung

Diclofenac wird stark an Serumalbumin gebunden.

Biotransformation

Die Biotransformation von Diclofenac besteht zum Teil in einer Konjugation des intakten Moleküls, aber hauptsächlich erfolgen einfache und mehrfache Hydroxylierungen, die zu mehreren phenolischen Metaboliten führen, von denen die meisten in Glukuronidkonjugate umgewandelt werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind biologisch aktiv, jedoch in einem viel geringeren Maße als Diclofenac. Die Metabolisierung von Diclofenac nach kutaner und oraler Anwendung ist ähnlich.

Elimination

Diclofenac und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Nach oraler Anwendung beträgt die systemische Clearance von Diclofenac aus dem Plasma 263 ± 56 ml/min (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die terminale Plasmahalbwertszeit ist kurz (1 – 2 Stunden). Die Metaboliten haben ebenfalls kurze terminale Halbwertszeiten von 1 – 3 Stunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Die Resorption von Diclofenac bei normaler und erkrankter Epidermis ist bei topischer Anwendung vergleichbar, auch wenn es große interindividuelle Unterschiede gibt. Die systemische Resorption von Diclofenac beträgt etwa 12 % der angewendeten Dosis bei geschädigter Haut und 9 % bei intakter Haut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Publizierte Tierversuche zeigten, dass bei einer oralen Verabreichung von Diclofenac Nebenwirkungen hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt auftreten. Diclofenac hemmte die Ovulation bei Kaninchen und beeinträchtigte die Implantation sowie das Frühstadium der Embryonalentwicklung

Diclofenac AbZ 30 mg/g Gel



bei der Ratte. Das embryotoxische/fetotoxische Potenzial von Diclofenac wurde an drei Tierspezies beurteilt (Ratte, Maus, Kaninchen). Nach Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, kam es zum Tod der Foeten und zu Wachstumsverzögerungen. Aufgrund des vorliegenden Datenmaterials wird Diclofenac jedoch nicht als teratogen eingestuft. Tragezeit und Wurfedauer waren unter Diclofenac verlängert. Dosen unter der Toxizitätsgrenze für die Muttertiere hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung. Ergebnisse aus umfangreichen Untersuchungen zur Genotoxizität und Karzinogenese deuten darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Diclofenac ein signifikantes karzinogenes Risiko für den Menschen darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhyaluronat
Benzylalkohol
alpha-Hydro-omega-methoxypoly(oxyethylen) 350
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Die Tube fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Aluminium-Dichtmembran und innenliegendem Epoxyphenol-Schutzlack und Polypropylen-Schraubdeckel

Packungsgrößen: Tuben mit 25 g, 50 g, 60 g, 90 g und 100 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

99263.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2023

Diclofenac AbZ 30 mg/g Gel



10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig