

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält Diclofenac als 75 mg Diclofenac-Natrium.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro magensaftresistenter Hartkapsel.

3. DARREICHUNGSFORM

magensaftresistente Hartkapsel.

Hartgelatinekapsel, Größe 2, mit undurchsichtig rotem Kapselober- bzw. -unterteil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dicloklaph mg magensaftresistente Hartkapseln sind zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- arthritischen Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis, Arthrose, Spondylitis ankylosans, akute Gicht;
- akuten muskuloskelettalen Erkrankungen wie Periarthritis, Tendinitis, Tenosynovitis, Bursitis;
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Diclofenac wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 50 mg und 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag, verteilt auf 1 bis 2 Einzelgaben.

Die Einzeldosis beträgt maximal 75 mg Diclofenac-Natrium.

Dosierung

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamtdosis:
Erwachsene	1 (75 mg Diclofenac-Natrium)	2 (150 mg Diclofenac-Natrium)

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Bei der Langzeittherapie sollte die Tagesgesamtdosis je nach Ansprechen der Therapie, wenn möglich auf 75 mg Diclofenac-Natrium reduziert werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln sind kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen, siehe auch Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung

Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (einem Glas Wasser) ein bis zwei Stunden vor der Mahlzeit eingenommen. Die Hartkapseln sollten auf nüchternen Magen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- aktives Magen- oder Darm-Geschwür, Blutung oder Perforation
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese, im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
- aktive oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Vergangenheit
- ungeklärte Blutbildungsstörungen
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung
- Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6)

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein:

Die gleichzeitige Verabreichung von Diclofenac mit systemischen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Zyklooxygenase-2-selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden, da es keine Hinweise auf synergistische Effekte gibt, die Wahrscheinlichkeit aber für additive unerwünschte Nebenwirkungen ansteigt.

Diclofenac kann, wie die anderen NSAR auch, aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren.

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

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/ anaphylaktoider Reaktionen, in seltenen Fällen auch bei Anwendung von Diclofenac ohne frühere Exposition gegenüber dem Arzneimittel auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstellig werden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Ältere Patienten:

Vorsicht ist bei älteren Patienten aus grundsätzlichen medizinischen Gründen geboten. Es wird empfohlen, dass bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste noch wirksame Dosis eingesetzt wird. Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Effekte:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR, einschließlich Diclofenac, berichtet und können jederzeit mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese während der Therapie auftreten. Sie haben im Allgemeinen schwerwiegendere Folgen bei älteren Patienten.

Wie bei allen NSAR, einschließlich Diclofenac, ist eine engmaschige medizinische Überwachung unerlässlich. Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Diclofenac an Patienten mit Symptomen, die auf gastrointestinale Erkrankungen hindeuten, oder bei Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf ein Magen- oder Darm-Geschwür, Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen steigt mit zunehmender Dosis des NSAR bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere mit Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten.

Um das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen bei Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren in der Anamnese zu verringern, insbesondere bei Komplikationen durch Blutungen oder Perforation, sowie bei älteren Patienten, sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und beibehalten werden.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Schädigungen in der Vorgeschichte sollten, insbesondere in höherem Alter, jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Ulzerations- oder Blutungsrisiko erhöhen können, wie systemische Corticosteroide, Antikoagulantien wie etwa Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

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).

Wenn es bei Patienten unter Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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.

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 Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln abgesetzt werden.

Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte:

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA I) in der Anamnese sind erforderlich, da über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR - Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

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

Hepatische Wirkungen:

Eine engmaschige medizinische Überwachung ist erforderlich, wenn Diclofenac Patienten mit Leberfunktionsstörungen verschrieben wird, da sich ihr Zustand verschlechtern könnte.

Wie bei anderen NSAR, einschließlich Diclofenac, können ein oder mehrere Leberenzymwerte ansteigen. Während einer länger andauernden oder wiederholten Einnahme von Diclofenac ist als Vorsichtsmaßnahme eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion indiziert. Falls von der Norm abweichende Leberfunktionswerte fortbestehen oder sich verschlechtern, falls sich klinische Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung entwickeln oder falls andere im Zusammenhang stehende Erscheinungsformen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag), sollte Diclofenac umgehend abgesetzt werden. Eine Hepatitis kann bei der Anwendung von Diclofenac auch ohne Prodromalsymptome auftreten.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit hepatischen Porphyrinen, da die Anwendung von Diclofenac eine Attacke auslösen kann.

Eingeschränkte Herz- und Nierenfunktion:

Da in Verbindung mit einer NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödemen berichtet wurde, ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, älteren Patienten, Patienten, die mit Diuretika und anderen Arzneimitteln, die die Nierenfunktion signifikant beeinträchtigen können, behandelt werden und bei solchen Patienten, die an einer erheblichen Verringerung des Extrazellulärvolumens leiden, z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3). Bei solchen Patienten wird eine vorsorgliche Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Nach Absetzen der Therapie wird in der Regel der Zustand vor Behandlungsbeginn wieder erreicht.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren NSAR berichtet. Falls Tenofovirdisoproxilfumarat gleichzeitig mit einem NSAR verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Hämatologische Wirkungen:

Diclofenac kann, wie auch die anderen NSAR, vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Während einer längeren Behandlung mit Diclofenac, wie auch mit anderen NSAR, sollte das Blutbild kontrolliert werden.

Respiratorische und allergische Erkrankungen:

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Schwellungen der Nasenschleimhäute (d. h. Nasenpolypen), chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Infektionen der Atemwege (besonders im Zusammenhang mit Symptomen, wie sie bei einer allergischen Rhinitis auftreten) leiden, dürfen Diclofenac nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) anwenden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich als Asthmaanfälle (so genannte Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Angioödem oder Urtikaria äußern. Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Substanzen allergisch reagieren, z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Urtikaria.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen:

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

- bei induzierbaren Porphyrien,
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie bei Mischkollagenose.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen,
- Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen,
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion,
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen,
- Patienten direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei älteren Patienten,
- Patienten mit respiratorischen und allergischen Erkrankungen,
- Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren,
- Patienten mit hämatologischen Erkrankungen,
- Patienten mit einem Infektionsrisiko

Wie auch bei anderen NSAR können unter Diclofenac in seltenen Fällen allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, ohne vorherigen Kontakt mit dem Wirkstoff auftreten. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Diclofenac 75 mg magensaftresistente Hartkapseln muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Sonstige Hinweise

Bei länger dauernder Gabe von Diclofenac ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei länger dauernder Anwendung 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, zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere NSAR einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen wie gastrointestinaler Ulzera und Blutung auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit anderen NSAR nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Corticosteroide:

Die gleichzeitige Verabreichung von Kortikosteroiden kann das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen wie gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

Die gleichzeitige Verabreichung kann das Blutungsrisiko im Magen-Darm-Trakt erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer:

Besondere Vorsicht wird empfohlen, da eine Komedikation das Blutungsrisiko erhöhen könnte (s.4.4). Obwohl klinische Untersuchungen nicht gezeigt haben, dass Diclofenac die Wirkung der Antikoagulantien beeinflusst, gibt es Berichte über ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulantien erhalten. Es wird daher empfohlen, diese Patienten engmaschig zu überwachen.

Digoxin-, Phenytoin- und Lithiumpräparate:

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und Digoxin- oder Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig. Eine Kontrolle der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel wird empfohlen.

Diuretika und Antihypertensiva:

Wie auch bei anderen NSAR kann bei gleichzeitiger Einnahme von Diclofenac mit Diuretika und Antihypertensiva (z.B. Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten) die blutdrucksenkende Wirkung vermindert werden. Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden und bei diesen Patienten, vor allem bei älteren Patienten, der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Die Patienten müssen adäquat mit Flüssigkeit versorgt werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte bei gleichzeitiger Therapie vor allem mit Diuretika und ACE-Hemmern auf Grund eines erhöhten nephrotoxischen Risikos sowohl zu Beginn als auch während einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Darum sollte der Kalium-Blut-Spiegel oft kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antidiabetika:

Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac zusammen mit oralen Antidiabetika ohne eine gegenseitige Beeinflussung ihrer klinischen Wirkung eingenommen werden können. Dennoch gibt es vereinzelte Berichte über hypoglykämische und hyperglykämische Wirkungen, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Substanzen vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Methotrexat:

Diclofenac kann die tubuläre renale Clearance von Methotrexat hemmen, wobei die Konzentration von Methotrexat erhöht wird. Vorsicht ist geboten, wenn NSAR, einschließlich Diclofenac, innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat eingenommen werden, da die Konzentration von Methotrexat im Blut erhöht sein und die toxische Wirkung dieser Substanz verstärkt werden kann.

Probenecid:

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

Tacrolimus:

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (wie Diclofenac) können die nierenschädigende Wirkung von Tacrolimus verstärken.

Ciclosporin:

Diclofenac, wie auch die anderen NSAR, kann die nierenschädigende Wirkung von Ciclosporin aufgrund seiner Wirkung auf die renalen Prostaglandine erhöhen. Deshalb sollte Diclofenac in geringeren Dosierungen eingenommen werden, als bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen.

Chinolon-Antibiotika:

Vereinzelte wurde über zerebrale Krämpfe berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und nicht steroidal Antiepileptika zurückzuführen waren.

Colestipol und Cholestyramin:

Diese Substanzen können zu einer Verzögerung und Verminderung der Absorption von Diclofenac führen. Diclofenac sollte deshalb mindestens eine Stunde bevor oder 4 bis 6 Stunden nach der Gabe von Colestipol und Cholestyramin, eingenommen werden.

Potente CYP2C9-Inhibitoren:

Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Verordnung von Diclofenac und potenten CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfapyrazon und Voriconazol). Da der Abbau von Diclofenac gehemmt wird, kann es zu einer signifikanten Erhöhung der Spitzen-Plasma-Konzentration und der Exposition mit Diclofenac kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko kardiovaskulärer Missbildungen stieg von unter 1% auf etwa 1,5% an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac 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 sollte Diclofenac während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Diclofenac bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Diclofenac ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Diclofenac sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Diclofenac im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Diclofenac und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Deshalb sollte Diclofenac während der Stillzeit nicht angewendet werden, um unerwünschte Wirkungen auf den Säugling zu vermeiden.

Fertilität

Die Anwendung von Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird 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 Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln in Betracht gezogen werden.

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

Patienten, bei denen während der Einnahme von Diclofenac visuelle Beeinträchtigungen, Schwindel, Schläfrigkeit oder andere Einschränkungen des zentralen Nervensystems auftreten, sollten auf das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen verzichten.
Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Der Bewertung von unerwünschten Wirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1000$ bis $\leq 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $\leq 1/1000$)
Sehr selten	($\leq 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Gastritiden, Erosionen, Ulzera) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 zu Gegenanzeigen sowie Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel.

Wenn während der Anwendung von Diclofenac 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: Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematodes, Mischkollagenose) zu sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie, Tachykardie und Schock)

Sehr selten: Angioneurotische Ödeme einschließlich Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Luftwege, Dyspnoe.

Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung des Arzneimittels vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Desorientierung, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, psychotische Reaktionen, Depressionen, Angstgefühle und Alpträume

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Müdigkeit

Selten: Schläfrigkeit

Sehr selten: Schlaganfall, Parästhesien, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Krampfanfälle und Zittern

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindel

Sehr selten: Tinnitus, Hörstörungen

Herzerkrankungen

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

Nicht bekannt: Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Bluthochdruck, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Selten: Asthma (einschließlich Atemnot)

Sehr selten: Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Flatulenz, Bauchschmerzen, Anorexie

Selten: Gastritis, gastrointestinale Blutungen, Hämatemesis, blutiger Durchfall. Melaena, gastrointestinale Ulzera (mit oder ohne Blutung oder Durchbruch)

Sehr selten: Pankreatitis, Kolitis (einschließlich blutende Colitiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa) (siehe Abschnitt 4.4), Stomatitis, einschließlich Stomatitis ulcerosa, Glossitis, ösophageale Störungen, Obstipation, diaphragmaartige intestinale Strikturen

Nicht bekannt: Ischämische Kolitis.

Der Patient sollte angewiesen werden, beim Auftreten von stärkeren Oberbauchschmerzen, Melaena oder Erbrechen von Blut das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen

Selten: Hepatitis, Ikterus, Lebererkrankungen

Sehr selten: fulminant verlaufende Hepatitis (mit oder ohne Prodromalsymptome), Lebernekrose, Leberversagen

Die Leberwerte sollten daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Selten: Urticaria

Sehr selten: Exantheme, bullöse Reaktionen, einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms und der toxischen epidermalen Nekrolyse (Lyell-Syndrom). Ekzeme, Erytheme, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Alopezie, Photosensibilisierung und Purpura (auch allergische Purpura), Pruritus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: 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

Sehr selten: nephrotisches Syndrom

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt kein charakteristisches klinisches Bild, das aus einer Diclofenac Überdosierung resultiert. Eine Überdosierung kann Störungen des zentralen Nervensystems wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Tinnitus, Krampfanfälle (bei Kindern auch myoklonische Krampfanfälle) und Bewusstlosigkeit sowie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen und Diarrhö verursachen. Bei einer signifikanten Intoxikation sind ein akutes Nierenversagen und Leberschädigung möglich. Weiterhin können Hypotonie, Atemdepression und Zyanose auftreten.

Therapeutische Maßnahmen

Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, einschließlich Diclofenac, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Therapie. Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfen, gastrointestinalen Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und symptomatisch.

Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind für die Elimination von NSAR, einschließlich Diclofenac, wegen ihrer hohen Proteinbindung und des extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.

Nach der Einnahme einer potenziell toxischen Überdosierung kann Aktivkohle als Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei einer lebensbedrohlichen Überdosierung sollte eine Magenspülung nur innerhalb der ersten Stunde nach der Einnahme durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Diclofenac ist ein nichtsteroidales 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. Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 1595 ng/ml (5385,78 nmol/l) wird innerhalb von ca. 40 Minuten (mediane T_{max}) nach Einnahme einer Kapsel Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln erreicht. Die Fläche unter der Konzentration/Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) ist ca. 1818 ng/ml x h.

Nach intramuskulärer Gabe werden maximale Plasmaspiegel nach 10 bis 20 Minuten, nach rektaler Gabe nach ca. 30 Minuten erreicht. Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-Pass-Effekt; nur 35 bis 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 Eliminationshalbwertszeit ca. 2 Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %.

Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln sind eine multiple-unit Formulierung, die Diclofenac Natrium in Form von magensaftresistenten Pellets enthält. Bioäquivalenz mit den magensaftresistenten Tabletten des Originators, Voltaren (Diclofenac Natrium), konnte im Hinblick auf

das Ausmaß der Absorption gezeigt werden. Mit Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln wurde der Zeitpunkt zur Erreichung der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) dagegen jedoch schneller erreicht.

Dicloklaph 75 mg magensaftresistente Hartkapseln ist nicht bioequivalent zu der systemischen Formulierung des Originators, in der Diclofenac an Cholestyramin gebunden ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Abschnitten 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 Diclofenac-behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme der Häufigkeit 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 Potenzial von Diclofenac wurde an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Auf Basis der verfügbaren Daten wird Diclofenac als nicht teratogen betrachtet. Dosen unterhalb der maternal-toxischen Grenze hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Talkum

Mikrokristalline Cellulose

Povidon K 25

Hochdisperses Siliciumdioxid

Propylenglycol

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.) (Type A)

Polysorbat 80

Kapsel:

Gelatine

Erythrosin E 127

Titandioxid E 171

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O E 172

Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere Blisterpackung aus PVC/PVDC- und Aluminiumfolie, laminiert mit Pergaminpapier. Packungen mit 10, 20, 30, 50 und 100 magensaftresistente Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aenova IP GmbH
Temmlerstrasse 2
35039 Marburg
Telefon: (06421) 494-0
Telefax: (06421) 494-202

Mitvertrieb:
Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt

8. ZULASSUNGSNUMMER

38259.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.03.1998 / 18.07.2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12.09.2024
Dok-Nr.: TA002024951342590004