

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deflamat DRS 75 mg – Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Deflamat DRS 75 mg – Kapsel enthält: 75 mg Diclofenac-Natrium im **Dual-Release-System**, d.h. 25 mg in magensaftresistenter und 50 mg in retardierter Form.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartkapseln der Größe 2 zum Einnehmen (hellblaues Kapseloberteil, transparentes Kapselunterteil, mit weißem Aufdruck „D75M“).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Deflamat DRS 75 mg-Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen.

Bei schmerzhaften Affektionen entzündlicher und degenerativer rheumatischer Erkrankungen wie

- chronische Polyarthrit
- Spondylarthrit
- Arthrosen
- Spondylarthrosen
- extraartikulärer Rheumatismus

Sowie gegen Schmerzen bei

- akutem Gichtanfall
- posttraumatischen und postoperativen Entzündungs- und Schwellungszuständen
- schmerzhaften, entzündlichen Zuständen in der Gynäkologie (z.B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde (z.B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillitis, Otitis)

Fieber allein ist keine Indikation.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Diclofenac ist dafür in verschiedenen Dosisstärken und Darreichungsformen erhältlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit, vorzugsweise vor den Mahlzeiten, einzunehmen. Die Kapseln dürfen nicht geteilt oder gekaut werden.

Erwachsene

Die empfohlene Initialdosis beträgt 100-150 mg Diclofenac täglich. In leichteren Fällen oder zur Langzeitbehandlung sind in der Regel 50 - 100 mg pro Tag ausreichend. Dafür steht Diclofenac in verschiedenen Dosisstärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

Für die Deflamat DRS 75 mg – Kapseln ergibt sich wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung eine mögliche Dosierung von einer Kapsel täglich; in schweren Fällen oder zu Behandlungsbeginn kann auch zweimal täglich eine Kapsel eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen (ab 65 Jahren):

Bei älteren Personen ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt: (siehe 4.3 Gegenanzeigen) Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Personen die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Deflamat DRS 75 mg – Kapseln sind für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen:

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; zu den Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen siehe Abschnitt 4.4. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Diclofenac kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nierenfunktionsstörungen:

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; zu den Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen siehe Abschnitt 4.4. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist Diclofenac kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Deflamat 75 mg-Kapseln dürfen nicht eingenommen werden bei:

- einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Diclofenac oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht steroidal entzündungshemmenden (NSAIDs) in der Vergangenheit;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen, Knochenmarksschädigungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAID-Therapie;
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen;
- schwerer Herzinsuffizienz;
- 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 Deflamat 75 mg nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein:

Wie bei anderen NSAIDs können allergische Reaktionen, inklusive anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, in seltenen Fällen bei der Anwendung von Diclofenac auftreten, auch ohne frühere Exposition mit diesem Arzneimittel.

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstelligwerden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Diclofenac kann wie andere NSAIDs aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Zeichen und Symptome einer Infektion verschleiern. 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.

Gastrointestinale Sicherheit

Die gleichzeitige Verabreichung von Diclofenac mit systemischen nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) einschließlich der Zyklooxygenase-2-selektiven Inhibitoren, sollte vermieden werden, da es keine Hinweise auf synergistische Effekte gibt und die Möglichkeit additiver unerwünschter Nebenwirkungen besteht.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Vorsicht ist bei älteren Patienten aus allgemeinen medizinischen Gründen geboten. Im Besonderen wird empfohlen, bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste wirksame Dosis einzusetzen. Ältere Patienten haben eine erhöhte Häufigkeit von unerwünschten Reaktionen auf NSAIDs, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAIDs berichtet; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit oder ohne vorherige Warnsymptome sowie mit oder ohne schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen in der Vorgeschichte. Sie haben im Allgemeinen schwerwiegendere Folgen bei älteren Patienten.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen steigt mit steigenden NSAID Dosen 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 diesen Patienten zu reduzieren, sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und beibehalten werden. Für diese Patienten und auch für jene Patienten die einer gleichzeitigen Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Substanzen bedürfen die möglicherweise das gastrointestinale Risiko erhöhen (Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Schädigungen in der Anamnese sollten, insbesondere wenn sie älter sind, jedes ungewöhnliche abdominale Symptom (insbesondere gastrointestinale Blutungen) melden; dies gilt in besonderem Maße zu Behandlungsbeginn. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das Ulzerations- oder Blutungsrisiko erhöhen können, wie systemische Corticosteroide, Antikoagulantien wie etwa Warfarin, Marcoumar, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei Patienten unter Diclofenac-Therapie gastrointestinale Blutungen oder Ulzeration auftritt, ist die Behandlung abzusetzen.

Eine engmaschige medizinische Überwachung und besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn geboten, da sich ihr Zustand verschlimmern könnte (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei allen NSAIDs, einschließlich Diclofenac, ist eine engmaschige medizinische Überwachung unbedingt erforderlich und besondere Vorsicht geboten, wenn Diclofenac Patienten verschrieben wird, deren Symptome auf gastrointestinale Beschwerden hindeuten, oder Patienten mit gastrointestinalen Ulzerationen, Blutungen, Perforationen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte:

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese ist erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAID-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 Anwendung über einen langen Zeitraum (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 zu Gegenanzeigen sowie Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. 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.

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 (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 sollte beim ersten Auftreten von Exanthem, von Schleimhautläsionen oder bei jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Hepatische Effekte:

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

Wie bei anderen NSAIDs, einschließlich Diclofenac, können ein oder mehrere Leberenzymwerte ansteigen. Während einer länger andauernden Einnahme von Diclofenac ist als Vorsichtsmaßnahme eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion indiziert. Falls abnorme Leberfunktionstests anhalten oder sich verschlechtern, falls sich klinische Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung entwickeln oder falls andere Manifestationen auftreten (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag), sollte Diclofenac abgesetzt werden. Eine Hepatitis kann bei der Anwendung von Diclofenac auch ohne Prodromalsymptome auftreten. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit hepatischer Porphyrie, da die Einnahme von Diclofenac eine Attacke auslösen kann.

Eingeschränkte Herz- und Nierenfunktion:

Da in Verbindung mit einer NSAID-Therapie, einschließlich Diclofenac, über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme berichtet wurde, ist besondere Vorsicht bei folgenden Patienten geboten:

- Patienten mit eingeschränkter Herz- und Nierenfunktion,
- Patienten mit Hypertonie in der Anamnese,
- älteren Patienten,

- Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika und anderen Arzneimitteln, die die Nierenfunktion signifikant beeinträchtigen können, behandelt werden,
- 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 Abbruch der Therapie wird gewöhnlich der Zustand vor Behandlungsbeginn wieder erreicht.

Hämatologische Effekte:

Diclofenac kann wie andere NSAIDs vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden. Die Einnahme von Diclofenac wird nur für die Kurzzeittherapie empfohlen. Während einer längeren Behandlung mit Diclofenac sollte wie bei anderen NSAIDs das Blutbild kontrolliert werden.

Respiratorische und allergische Erkrankungen:

Bei Patienten, die an Asthma leiden, treten saisonale allergische Rhinitis, Schwellungen der Nasenschleimhäute (z.B. Nasenpolypen), chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen oder chronische Infektionen der Atemwege (insbesondere wenn die Symptome einer allergischen Rhinitis gleichen), Reaktionen auf NSAIDs wie eine Verschlechterung des Asthmas (sogenannte Analgetika-Intoleranz, Analgetika-Asthma), Angioödem oder Urtikaria häufiger auf als bei anderen Patienten. Daher werden bei diesen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) empfohlen. Dies gilt auch für Patienten, die allergisch auf andere Arzneimittel, z. B. mit Hautreaktionen, Pruritus oder Urtikaria reagieren.

Bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen sollte Diclofenac nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie bei Mischkollagenosen (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion,
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen,
- Patienten direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- Patienten mit respiratorischen und allergischen Erkrankungen,
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Einnahme von Diclofenac ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Diclofenac muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Sonstige Hinweise

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

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

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

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

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Deflamat DRS 75 mg enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere NSAIDs einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Einnahme mehrerer NSAIDs kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit anderen NSAIDs nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten:

Wie andere NSAIDs kann die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit Diuretika oder Antihypertensiva (z.B. Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten) möglicherweise die blutdrucksenkende Wirkung vermindern. 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 Nierenfunktion 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 häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide:

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

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs):

Die gleichzeitige Verabreichung kann das Blutungsrisiko im Magen-Darm-Trakt erhöhen (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 sowohl hypoglykämische als auch hyperglykämische Wirkungen, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation während der Behandlung mit Diclofenac 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 NSAIDs, 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.

Ciclosporin:

Diclofenac kann wie andere NSAIDs die nierenschädigende Wirkung von Ciclosporin aufgrund seiner Wirkung auf die renalen Prostaglandine möglicherweise erhöhen. Deshalb sollte Diclofenac in geringeren Dosierungen verabreicht werden, als bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen.

Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer:

Besondere Vorsicht wird empfohlen, da eine Co-Medikation das Blutungsrisiko erhöhen könnte (siehe Abschnitt 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.

Probenecid:

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

Chinolon-Antibiotika:

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

Colestipol und Cholestyramin:

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

Zidovudine:

Das Hämotoxizitätsrisiko kann erhöht sein.

Bisphosphonate:

Studien haben Hinweise auf eine Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung bzw. einer möglichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (bei Clodronat) ergeben, daher wird eine entsprechende Überwachung empfohlen.

Moclobemid:

Es kann zu einer verstärkten Wirkung von Diclofenac kommen.

Tacrolimus:

Nierenversagen ist möglich, so dass die Kombination von Tacrolimus und Diclofenac vermieden werden soll.

Potente CYP2C9-Inhibitoren:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale 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 für kardiovaskuläre Fehlbildungen wurde von weniger als 1% auf annähernd 1,5% erhöht. 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 postimplantärem Verlust und zu embryo-fötaler 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, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann (siehe oben);
- 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 der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Patienten, die während der Einnahme von Diclofenac visuelle Beeinträchtigungen, Schwindel, Schläfrigkeit oder andere Einschränkungen des zentralen Nervensystems wahrnehmen, sollten auf das Lenken 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.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt.

Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Nausea, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Obstipation, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, 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 NSAID – 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 Anwendung über einen langen Zeitraum (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 zu Gegenanzeigen sowie Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Brustschmerz, Herzinsuffizienz, Ödeme und Myokardinfarkt.

Nicht bekannt: Kounis-Syndrom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, inklusive hämolytische und aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).

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 Nervensystems

Häufig: zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Schwindel, Unruhe.

Selten: Somnolenz.

Sehr selten: Schlaganfall, Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Krämpfe und Zittern.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen).

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Sehr selten: Tinnitus und vorübergehende Hörstörungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Insbesondere bei älteren Patienten kann es zu peptischen Ulzera, Perforationen oder gastrointestinalen Blutungen kommen, die in manchen Fällen sogar tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Häufig: Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, abdominale Schmerzen, Anorexie.

Selten: Gastritis, gastrointestinale Blutungen, Hämatemesis, blutige Diarrhoe, Melaena, gastrointestinale Ulzera (mit oder ohne Blutung oder Perforation).

Sehr selten: Pankreatitis, Kolitis (einschließlich blutender Kolitiden oder Verschlechterung einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn) (siehe Abschnitt 4.4), Stomatitis, einschließlich Stomatitis ulcerosa, Glossitis, Ösophagusläsionen, Obstipation, diaphragmaartige intestinale Strikturen.

Nicht bekannt: Ischämische Kolitis

Der Patient sollte angewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

Sehr selten: Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können, nephrotisches Syndrom.

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag.

Selten: Urtikaria.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen NSAIDs. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen antiinflammatorischen 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, Nausea, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstörung. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematodes, Mischkollagenosen) zu sein.

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Selten: Asthma (einschließlich Dyspnoe).

Sehr selten: Pneumonitis.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Diclofenac nicht mehr einzunehmen.

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

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

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.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Desorientierung, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, psychotische Reaktionen, Depression, Angstzustände und Alpträume.

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:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

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 möglich.

Therapiemaßnahmen

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

Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion sind für die Elimination von NSAIDs, 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 potenziell lebensbedrohlichen Überdosierung sollte eine Magenentgiftung (z. B. Erbrechen, Magenspülung) durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen
ATC-Code: M01A B05

Diclofenac ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum-Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Diclofenac entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Zur Verbesserung der Verträglichkeit liegt der Wirkstoff in den Kapseln in Form von sogenannten Pellets vor. Diese liegen als sogenanntes **Dual-Release-System** vor d.h. die Pellets sind einerseits mit einem magensaftresistenten Film (25 mg Diclofenac als rasch wirksamer Anteil) überzogen und andererseits retardiert (50 mg Diclofenac als langsam wirksamer Anteil). Nach Zerfall der Gelatine kapsel im Magen gelangen diese Pellets in fein verteilter Form in den Dünndarm, wo der Wirkstoff Diclofenac freigesetzt wird.

Bedingt durch das **Dual-Release-System** tritt die Wirkung bereits etwa 20 Minuten nach der Einnahme ein, was durch die 25 mg Diclofenac aus den magensaftresistenten Pellets erreicht wird. Durch die verzögerte Freisetzung aus den 50 mg Diclofenac in retardierten Pellets hält die Wirkung so lange an, dass oft eine Kapsel des Medikaments pro Tag ausreicht.

Maximale Plasmakonzentrationen wurden bei Probanden im Mittel nach etwa 3 Stunden erreicht, nach Einnahme auf nüchternen Magen rascher als bei Einnahme mit oder nach einer Mahlzeit.

Verteilung:

Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-pass-Effekt; nur 35 – 70% des resorbierten Wirkstoffs erreichen unverändert die posthepatische Zirkulation.

Biotransformation und Elimination:

Etwa 30% des Wirkstoffs werden metabolisiert mit den Faeces ausgeschieden. Etwa 70% werden nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung und Konjugation) als pharmakologisch unwirksame Metabolite renal eliminiert. Weitgehend unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 2 Stunden.

Proteinbindung: 99,7%.

Resorption, Biotransformation und Ausscheidung sind altersunabhängig.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität wurde an Ratten, Hunden und Affen untersucht. Im toxischen Bereich – unterschiedlich nach Spezies ab Dosen über 0,5 bzw. 2,0 mg/kg – traten Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt und Veränderungen im Blutbild auf.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf mutagene Wirkungen des Diclofenac. In Studien zum tumorerzeugenden Potential von Diclofenac an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf tumorerzeugende Effekte des Diclofenac gefunden.

c) Reproduktionstoxikologie

Das embryotoxische Potential von Diclofenac wurde an 3 Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternaltoxischen Bereich auf. Missbildungen wurden nicht beobachtet. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorgangs wurden durch Diclofenac verlängert. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt. Dosen unterhalb der maternaltoxischen Grenze hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose, Povidon K 25, hochdisperses Siliziumdioxid, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Methacrylsäure Ethylacrylat copolymer (1:1), Propylenglycol, Triethylcitrat, Talkum

Kapselhülle:

Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Indigotin E132, Titandioxid E171

Drucktinte:

Schellak, Propylenglycol und Titandioxid E171

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 Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC Aluminium-Blisterpackung, Blisterstreifen im Überkarton zu 3 x 10 bzw. 5 x 10 Stück.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GLENWOOD GMBH Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastraße 17
81925 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18990

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.06.1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.07.2008

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

REZEPT- UND APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.