

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deflamat 75 mg - Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 3 ml enthält: 75 mg Diclofenac-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Ampulle zu 3 ml enthält 105 mg Benzylalkohol
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- und Infusionslösung (klare, farblose Lösung, pH – Wert 8,5)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Deflamat 75 mg – Ampullen werden angewendet bei Erwachsenen.

Intramuskuläre Injektion

Zur Initialtherapie von:

- schmerzhaften Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthritis, Spondylarthritis ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthritis;
- spondylogenen Schmerzsyndromen;
- extraartikulärem Rheumatismus;
- akuten Gichtanfällen;
- schmerzhaften posttraumatischen und postoperativen Entzündungs- und Schwellungszuständen;

Intravenöse Infusion

- Anwendung postoperativ zur Behandlung von Schmerzen (im Krankenhaus).

Die parenterale Gabe von Diclofenac ist nur angezeigt, wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt benötigt wird oder eine Einnahme bzw. die Gabe als Zäpfchen nicht möglich ist. Die Behandlung sollte hierbei in der Regel auch nur als einmalige Verabreichung zur Therapieeinleitung erfolgen.

Fieber allein ist keine Indikation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden.

Erwachsene (Personen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr):

Intramuskuläre Injektion:

Die übliche Tagesdosis beträgt 75 mg.

Bei schweren Fällen kann die Dosis ausnahmsweise auf 2 Injektionen zu 75 mg pro Tag im Abstand von einigen Stunden gesteigert werden (Injektionsseite wechseln).

Zur individuellen Dosisanpassung an das Krankheitsbild besteht die Möglichkeit, eine Ampulle mit anderen Darreichungsformen von Deflamat bis zu einer Tages-Höchst-dosis von 150 mg zu kombinieren.

Intravenöse Infusion:

Deflamat 75 mg - Ampullen dürfen nicht als intravenöse Bolusinjektion verabreicht werden.

1 Ampulle in 250 ml 0,9%ige Kochsalzlösung; für die Infusion darf nur physiologische Kochsalzlösung verwendet werden. Von Mischungen mit anderen Arzneimitteln ist abzusehen.

Zur Behandlung von mäßigen bis schweren postoperativen Schmerzen sollten 75 mg über einen Zeitraum von 30 min – 2 Stunden kontinuierlich infundiert werden.

Falls erforderlich, kann die Behandlung nach einigen Stunden wiederholt werden, aber eine Dosis von 150 mg sollte innerhalb von 24 h nicht überschritten werden.

Art der AnwendungZur intramuskulären und intravenösen Anwendung***Intramuskuläre Injektion:***

Tief intragluteal in den oberen äußeren Quadranten;

Zur Vermeidung von Kälteschmerz sollte die Injektionslösung handwarm und zugleich sehr langsam (Vermeidung von Dehnungsschmerz und Traumatisierung) appliziert werden. Eine intravasale Injektion muss vermieden werden. Daher empfiehlt sich vorheriges sowie wiederholtes Aspirieren. Starke Schmerzen und sonstige Sensationen machen ein sofortiges Abbrechen des Injektionsvorganges notwendig. Zur Vermeidung einer Injektion in das Fettgewebe (Nekrosen) sollte eine ausreichend lange Kanüle verwendet werden. Bei zu weit medial vorgenommener Injektion besteht die Möglichkeit einer Gefäßläsion, die zu muskulärer Ischämie und Nekrose führen kann. Da die Lokalverträglichkeit eng mit dem Injektionsort verbunden ist, wird zur Vermeidung des Risikos bei intraglutealer Injektion größere Gefäße oder Nerven zu treffen, folgende Technik empfohlen: Die Injektionslösung wird lateral im oberen vorderen Bereich nahe bei der Spina iliaca superior deponiert, so dass das Medikament nicht in den Bereich größerer Nerven oder Gefäße gelangen kann. Bei wiederholten Injektionen sollte die Seite gewechselt werden.

Intravenöse Infusion:

Die Infusion sollte unmittelbar nach Zubereitung nur in klarem, einwandfreiem Zustand über 30 min – 2 Stunden infundiert werden; zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

Die parenterale Verabreichung soll auf zwei Tage beschränkt bleiben. Sollte eine weitere Therapie erforderlich sein, ist diese oral oder rektal durchzuführen.

Besondere Patientengruppen***Ältere Personen (ab 65 Jahren):***

Bei älteren Personen ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt: (siehe Abschnitt 4.3).

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 75 mg – Ampullen sind für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht geeignet.

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 – Ampullen dürfen nicht angewendet 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 Gefäßkrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung;
- Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6);
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

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.

Die Anweisungen für die intramuskuläre Injektion sollten strikt befolgt werden, um unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die zu Muskelschwäche, Muskellähmung, Hypoästhesie und Nekrose an der Injektionsstelle führen können, zu vermeiden.

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.

NSAID, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomosenleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen.

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 NSAID-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 Anwendung 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.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac Patienten die unter Bronchialasthma leiden parenteral verabreicht wird, da sich die Beschwerden verschlechtern können.

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 Porphyrurie);
- 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.

Die Lösung soll nicht in entzündete oder infektiöse Hautareale gegeben werden.

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.

Eine Ampulle Deflamat 75 mg zu 3 ml enthält 105 mg Benzylalkohol.

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 Clodoronat) 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-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 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-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Es sollte daher die Anwendung von Diclofenac im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon nach Möglichkeit vermieden werden. Falls eine Anwendung als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte Diclofenac in der niedrigsten wirksamen Dosis und nur so kurz wie möglich gegeben werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - 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 thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Im letzten Schwangerschaftstrimenon ist Diclofenac kontraindiziert.

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 Langzeitanwendung (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), Abszesse an der Injektionsstelle.

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.

Nicht bekannt: Nekrose an der Injektionsstelle

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Selten: Asthma (einschließlich Dyspnoe).

Sehr selten: Pneumonitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reaktionen an der Applikationsstelle, Schmerzen an der Applikationsstelle, Verhärtung an der Applikationsstelle, Gewebeschäden (sterile Abszessbildung, Fett- und Hautnekrose, Embolia cutis medicamentosa).

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

A-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 Hämo-perfusion sind für die Elimination von NSAIDs, einschließlich Diclofenac, wegen ihrer hohen Proteinbindung und des extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.

Nach der Anwendung 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:

Ungefähr 20 Minuten nach der intramuskulären Injektion von 75 mg Diclofenac wird die Plasmaspitzenkonzentration von ca. 2,5 µg/ml erreicht.

Der Wirkstoff wird während der ersten Leberpassage (= "First-pass-Effekt") etwa zur Hälfte metabolisiert, was eine unterschiedliche Verfügbarkeit bei oraler und rektaler gegenüber der parenteralen Gabe zufolge hat

Bei wiederholter Verabreichung ändert sich die Kinetik nicht. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle kommt es zu keiner Kumulation.

Verteilung:

Proteinbindung: 99,7%, hauptsächlich an Albumin. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 0,12 - 0,17 l/kg.

Diclofenac dringt in die Synovialflüssigkeit ein. Dort werden die Höchstkonzentrationen 2-4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen gemessen. Die apparente Halbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt 3-6 Stunden. Bereits 2 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration liegt die Konzentration des Wirkstoffes in der Synovialflüssigkeit höher als im Plasma und bleibt bis zu 11 Stunden lang höher.

Biotransformation:

Die Biotransformation von Diclofenac erfolgt teilweise durch Glucuronidierung des intakten Moleküls, aber vorwiegend durch einfache und mehrfache Hydroxylierung und Methoxylierung. Dadurch entstehen mehrere phenolische Metaboliten, die dann weitgehend an Glucuronsäure konjugiert werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind, wenn auch wesentlich weniger als Diclofenac, pharmakologisch wirksam.

Elimination:

Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance von 263 ± 56 ml/min (Mittelwert $\pm$ SD). Die terminale Halbwertszeit beträgt 1-2 Stunden. Auch vier der Metaboliten, darunter die beiden aktiven Metaboliten, haben eine kurze Halbwertszeit von 1-3 Stunden. Eine wesentlich längere Halbwertszeit hat der praktisch inaktive Metabolit 3'-Hydroxy-4'-Methoxy-diclofenac.

Etwa 60% der applizierten Dosis werden im Urin ausgeschieden, und zwar als Glucuronid des intakten Moleküls und in Form von Metaboliten, die ebenfalls überwiegend an Glucuronsäure konjugiert sind. Weniger als 1% wird in unveränderter Form ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird in Form von Metaboliten über die Galle in den Faeces ausgeschieden.

Resorption, Biotransformation und 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

Benzylalkohol, Propylenglycol, Acetylcystein, Mannitol (E-421), Natriumhydroxid zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke.

6.2. Inkompatibilitäten

Es darf nur die empfohlene Infusionslösung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6)

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Infusion sollte unmittelbar nach Zubereitung nur in klarem, einwandfreiem Zustand über 30 min – 2 Stunden infundiert werden; zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6.

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

5 ml Ampulle aus farblosem Glas (I) mit rotem Bruchpunkt.

Packung mit 5 Ampullen zu 3 ml Lösung.

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

Nur zur einmaligen Anwendungen. Restmengen verwerfen.

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
E-Mail: info@glenwood.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

1–18303

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.07.1987

Datum der letzten Verlängerung: 03.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

08.2019

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.