ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclostad Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol 105 mg.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare farblose Injektionslösung und Infusionslösung (pH-Wert 8,2 - 9)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.

Intramuskuläre Injektion:

Akute Schmerz- und Entzündungszustände, die eine rasche Schmerzlinderung erfordern:

wie z.B. akutes Lumbosacralsyndrom, akutes Zervikalsyndrom, akute Schübe bei entzündlichem und degenerativem Rheumatismus, spondylogene Schmerzsyndrome, extraartikulärer Rheumatismus;
akute Gichtanfälle, Nierenkolik, Gallenkolik;
nicht rheumatische entzündliche Schmerz und Schwellungszustände

Intravenöse Infusion:

Anwendung postoperativ zur Behandlung von Schmerzen im Krankenhaus.

Fieber allein ist keine Indikation.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
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).
Diclofenac wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Die Tagesdosis sollte im Allgemeinen auf

zwei bis drei Einzelgaben verteilt werden. Diclofenac ist dafür in verschiedenen Dosisstärken und Darreichungsformen erhältlich.

Erwachsene
Intramuskuläre Injektion:
Die Behandlung mit Diclostad Ampullen sollte als einmalige Injektionsbehandlung (75 mg Diclofenac) erfolgen. Bei schweren Fällen (z.B. Koliken) können auch 2 Ampullen pro Tag im Abstand von einigen Stunden verabreicht werden, wobei sich empfiehlt, die Injektionsstelle zu wechseln. Zur individuellen Dosisanpassung an das Krankheitsbild besteht die Möglichkeit, eine Ampulle mit an deren Darreichungsformen von Diclofenac bis zu einer Tages-Höchstdosis von 150 mg zu kombinieren.

Intravenöse Infusion:
Diclostad Ampullen dürfen nicht als intravenöse Bolusinjektion verwendet werden. Die Infusion sollte unmittelbar nach Zubereitung in klarem, einwandfreiem Zustand über 30 – 120 Minuten infundiert werden. Innerhalb von 24 Stunden sollen maximal 2 Diclostad Ampullen verabreicht werden.

Art der Anwendung
Intramuskuläre Injektion:
Diclostad wird tief intraglutäal injiziert. Die Behandlung mit Diclostad Ampullen sollte als einmalige Injektionsbehandlung erfolgen. Wegen des möglichen Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen bis hin zum Schock sollte unter Bereithaltung eines funktionstüchtigen Notfallbestecks, eine Beobachtungszeit von mindestens 1 Stunde nach Injektion eingehalten werden. Der Patient ist über den Sinn dieser Maßnahme aufzuklären.

Intravenöse Infusion:
1 Ampulle Diclostad gelöst in 250 ml 0,9% Natriumchlorid-Infusionslösung.

Dauer der Anwendung
Die parenterale Verabreichung soll auf maximal 2 Tage beschränkt bleiben. Sollte eine weitere Therapie erforderlich sein, ist diese oral oder rektal durchzuführen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist Diclofenac kontraindiziert (siehe 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Diclofenac kontraindiziert (siehe 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt (siehe 4.3 Gegenanzeigen). Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr
Eine Anwendung von Diclostad Ampullen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 4.3. Gegenanzeigen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Patienten, bei denen nach Einnahme von Acetylsalizylsäure oder anderen **n**icht-**s**teroidalen **A**nti-**R**heumatika (NSAR) Asthmaanfälle ausgelöst oder verstärkt wurden, Urtikaria oder akute Rhinitis auftraten
- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung
- aktive Magen- oder Darmulzeration, -blutung oder -perforation
- rezidivierende peptische Ulzera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung in der Anamnese)
- gastrointestinale Blutung oder Perforation - ausgelöst durch NSAR Therapie - in der Anamnese
- Hämatologischen Erkrankungen (z.B: Blutbildungsstörungen, Knochenmarksschädigungen Porphyrie, hämorrhagische Diathese)
- zerebrovaskuläre Blutungen
- akute starke Blutungen
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)
- letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit)
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Diclofenac im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

1 Ampulle Diclostad enthält105 mg Benzylalkohol.
Darf nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.
Kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Bei Patienten mit induzierbarer Porphyrie ist Diclofenac mit Vorsicht anzuwenden, da es eine Attacke auslösen kann.

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 Anwendung von Diclofenac in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxigenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

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

Ältere Patienten:
Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (s. Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:
Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (s. Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.
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 (s. unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.
Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (s. Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Diclofenac zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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).

<u>Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen</u>

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da 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 zu Gegenanzeigen).
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 (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 Diclofenac abgesetzt werden.

Leber:
Eine sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion, da es zu einer Exazerbation dieser Beeinträchtigung kommen könnte.
Wie bei anderen NSARs kann es auch bei Diclofenac zu einer Erhöhung von einem oder mehreren Leberenzymen kommen. Als vorsorgliche Maßnahme wird bei längerer Anwendung von Diclofenac die Überwachung der Leberfunktion empfohlen. Diclofenac sollte abgesetzt werden, falls eine Leberfunktionsstörung anhält oder sich verschlimmert, und falls klinische Zeichen und Symptome, die auf eine Erkrankung der Leber hinweisen, oder andere Manifestationen (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.) auftreten. Hepatitis kann ohne Prodromalsymptome auftreten.

Kreislauf, Niere, Elektrolyt- und Wasserhaushalt:
Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer Behandlung mit NSARs berichtet wurden, ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Hypertonie in der Anamnese, bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika oder andere Arzneimittel mit einem möglichen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion einnehmen (siehe auch "Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte").

Bei Patienten mit Flüssigkeitsmangel im Extrazellularraum jeglicher Ursache, z.B. während der peri- bzw. postoperativen Phase großer chirurgischer Eingriffe ist wegen möglicher Blutungs-, Elektrolyt- und Volumenkomplikationen besondere Vorsicht geboten.

Als vorsorgliche Maßnahme wird, wenn in solchen Fällen Diclofenac Verwendung findet, die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Das Risiko unerwünschter renaler Wirkungen ist erhöht, wenn Diclofenac und ACE Hemmer gleichzeitig angewendet werden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Blutgerinnung:
Besondere Vorsicht (Überwachung) ist erforderlich bei Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen). Wie andere NSARs kann auch Diclofenac in höheren Dosen vorübergehend einen Schritt der Thrombozytenaggregation hemmen.

Zentralnervensystem:
Vorsicht ist erforderlich bei schweren psychischen Erkrankungen, Epilepsie und Parkinsonismus (siehe auch 4.8 Nebenwirkungen/Erkrankungen des Zentralnervensystems).

Überempfindlichkeitsreaktionen / Immunsystem:

Bei Patienten mit Asthma, saisonaler allergischer Rhinitis, Schwellungen der Nasenschleimhaut (z.B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiver Lungenkrankheit oder chronischen Atemwegsinfektionen (vor allem in Verbindung mit Symptomen von der Art einer allergischen Rhinitis) sind Reaktionen auf NSARs wie Asthmaexazerbationen (sogenannte Intoleranz für Analgetika/Analgetika-Asthma),
Quincke-Ödem oder Urtikaria häufiger als bei anderen Patienten. Daher werden bei diesen Personen besondere Vorsichtsmassnahmen empfohlen (Bereitschaft für einen Notfall). Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Substanzen allergische Reaktionen wie etwa Hautreaktionen, Pruritus oder Urtikaria zeigten.

Wie bei anderen NSARs können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auch dann auftreten, wenn das Medikament zuvor noch nicht angewandt wurde. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie bei Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Gesichtsödemen, Schwellungen in den Atemwegen (z.B. Kehlkopfschwellung), Luftnot, Asthma, Herzjagen, Hautreaktionen (Erythem, Exanthem, Urticaria, Juckreiz) und/oder Blutdruckabfall die Einnahme/Anwendung des vermutlichen Auslösers beenden und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen. Es wurden bei diesen Grunderkrankungen unter NSAR-Therapie Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Bewusstseinstrübung berichtet (siehe 4.8 Erkrankungen des Nervensystems).

Allgemeine Hinweise:
Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Diclostad - wie auch andere NSARs - die Symptome einer Infektion (z.B. Schmerzen) verschleiern. Die Patienten sollten darüber informiert werden, bei Weiterbestehen oder Verschlimmerung von Schmerzen oder anderer Entzündungszeichen wie z.B. bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens sowie beim Auftreten von Fieber unter der Therapie, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

Analgetikainduzierter Kopfschmerz
Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Nierenschädigung durch Analgetika
Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann - insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe - zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Laborkontrollen:
Je nach Dauer der Behandlung mit Diclofenac sind Kontrollen des Serumionogramms, des Säuren-Basen-Haushalts und der Wasserbilanz sowie der Leberenzymaktivitäten im Serum, der Nierenfunktion, des Blutbilds, der Blutgerinnung und Hämokkulttests angezeigt.

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antidiabetika sollten die Blutzuckerwerte überwacht werden.
Bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Diuretika sind die Kaliumspiegel im Serum zu überwachen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien sollte die Blutgerinnung überwacht werden.

Weitere Empfehlungen siehe 4.5.
Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination von Diclofenac mit:	**Folgende Reaktionen sind möglich:**
Andere NSAR	Verstärkung der Nebenwirkungen (Kombination nicht empfohlen)
Acetylsalicylsäure	Wechselseitige Verminderung der Serumkonzentrationen bei additivem Risiko einer gastrointestinalen Schädigung (Kombination nicht empfohlen)
Herzglycoside	Erhöhung von deren Blutspiegel – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung Empfohlen
Chinolone	Es wurden Krämpfe berichtet. (Kombination nicht empfohlen)
Zidovudine	Erhöhung des Hämatotoxizitätsrisikos
Korticosteroide	Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Bisphosphonate	Studien ergaben Hinweise auf Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung bzw. einer möglichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (bei Clodronat) - entsprechende Überwachung empfohlen.
Antikoagulantien und thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel	Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann. Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzien beeinflusst, es gibt jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzien erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen (Kontrolle des Gerinnungsstatus).
Phenytoin	Erhöhung des Phenytoin-Blutspiegels möglich – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Moclobemid	Verstärkung der Diclofenac-Wirkung
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel – Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen
Probenecid Sulfinpyrazon	Verzögerung der Ausscheidung von Diclofenac (Dosisreduktion von Diclofenac und besondere Überwachung empfohlen)
Kaliumsparende Diuretika	Verstärkung der Wirkung und Gefahr der Hyperkaliämie (Blutdruckkontrolle und Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen)
Triamteren	Nierenversagen
Diuretika	Verstärkung des Risikos durch Diclofenac ausgelöster Nephrotoxizität (Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen, auf ausreichende Hydrierung achten)
Furosemid und andere	Abschwächung von deren blutdrucksenkender

Schleifendiuretika	Wirkung (Blutdruckkontrollen empfohlen)
Antihypertensiva	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen empfohlen)
ACE-Hemmer Angiotensin-II-Antagonisten	Verstärkung des Risikos der Nephrotoxizität durch die Hemmung der Cyclooxigenase (akutes Nierenversagen ist möglich, bes. bei exsikkierten Personen) und erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie. (Kontrolle der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen, auf ausreichende Hydrierung achten)
Methotrexat	Gabe von Diclofenac weniger als 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Methotrexat kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und in der Folge die Toxizität dieser Substanz verstärken. (Kombination ist zu vermeiden – alternativ strikte Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion empfohlen)
Cyclosporin	Verstärkung des Risikos gastrointestinaler Schäden, Nephro- und Hepatotoxizität (Kombination vermeiden bzw. Diclofenac niedriger dosieren; Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion empfohlen)
Tacrolimus	Nierenversagen (Kombination vermeiden)
Orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich (vermehrte Blutzuckerkontrollen empfohlen) Prostaglandinanaloga Bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und Prostaglandinanaloga wird in einem Einzelfall von myokardialer Nekrose und anaphylaktischem Schock berichtet.
Alkohol	Erhöhte Gefahr des Auftretens und der Verstärkung von gastrointestinalen Blutungen (Kombination vermeiden)

4.6 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. 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.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon sollte Diclofenac nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während es dritten Schwangerschaftstrimenon können alle
Prostaglandinsynthesehemmer:

- **den Fetus folgenden Risiken aussetzen:**
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- **die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:**
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

Stillzeit
Der Wirkstoff Diclofenac und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Obwohl nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens empfohlen. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen zur Therapie rheumatischer Erkrankungen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität
Da Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Ovulation, der Implantation und Plazentavaskularisation spielen, sollen nicht-steroidale Antiphlogistika wie Diclofenac als Prostaglandinsynthese-Hemmer von Frauen, die schwanger werden wollen, nicht eingenommen werden. Wenn bei Frauen unter der NSAR – Therapie Fertilitätsprobleme auftreten, sollte das Absetzen der Therapie erwogen werden.

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

Diclofenac hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Da bei der Anwendung von Diclofenac in höherer Dosierung zentralnervöse *Nebenwirkungen* wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: *≥ 10 % der Behandelten*
Häufig: *< 10%, aber ≥ 1% der Behandelten*
***Gelegentlich**:* *< 1%, aber ≥ 0,1% der Behandelten*
***Selten**:* *< 0,1%, aber ≥ 0,01% der Behandelten*
***Sehr selten**:* *< 0,01% der Behandelten*

Nicht bekannt:
Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen umfassen Nebenwirkungen, die mit Diclofenac Tabletten und/oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac bei kurzfristiger oder längerfristiger Anwendung berichtet wurden:

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Palpitationen, Ödeme, Brustschmerzen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Hämolytische Anämie, Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.
Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe. Ebenfalls sehr selten wurde unter der Anwendung von Diclofenac die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstrübung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Augenerkrankungen
Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen).

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths
Sehr selten: Vorübergehende Hörstörungen, Tinnitus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, ebenso wie geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.
Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Blähungen, Inappetenz, gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch). Gelegentlich: Gastritis, Haematemesis, Melaena, blutiger Durchfall.

Sehr selten: Colitis (einschließlich blutende Dickdarmentzündungen und Verstärkung von ulzerativen Dickdarmentzündungen oder Morbus Crohn), Obstipation, Stomatitis, Glossitis, Läsionen der Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen (bei oralen Darreichungsformen), Pankreatitis.
Nicht bekannt: Ischämische Colitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Ödeme, 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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Alopezie
Sehr selten: Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Photosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura) und bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr selten: ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antirheumatika.

Gefäßerkrankungen
Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Lokal (bei Injektionslösung): brennendes Gefühl
Gelegentlich: Lokal (bei Injektionslösung): Schmerzen, Reizerscheinungen, Verhärtung.
Sehr selten: Lokal (bei Injektionslösung): Abszesse, lokale Fettgewebsnekrosen
Nicht bekannt: Nekrose an der Injektionsstelle

Erkrankungen des Immunsystems
Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken.
Gelegentlich: Urtikaria.
Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock. Allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis.

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen).
Gelegentlich: Leberschäden (insbesondere bei Langzeittherapie), akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus.
Sehr selten: Fulminante Hepatitis (auch ohne Prodromalsymptome), Leberversagen.

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression, Angstgefühle, Albträume.

Die Patienten sollten gegebenenfalls beraten werden, bei folgenden Symptomen möglicherweise gefährlicher Nebenwirkungen die Einnahme von Diclofenac zu unterbrechen und umgehend ärztlichen Rat zu suchen:

- Magenbeschwerden, Sodbrennen oder Schmerzen im Bauch
- Erbrechen von Blut, Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Urin
- Hautreaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- erschwerte Atmung, Atemnot oder Kurzatmigkeit, Schwellungen im Kopfbereich
- Gelbfärbung der Haut oder Augen
- starke Abgeschlagenheit mit Appetitlosigkeit
- anhaltende Halsschmerzen, Wunden im Mund, Abgeschlagenheit oder Fieber
- Nasenbluten, Hautblutungen
- Schwellungen im Gesicht, an den Füßen oder den Beinen
- verminderte Harnausscheidung mit starker Abgeschlagenheit
- starke Kopfschmerzen oder Nackensteifigkeit
- Schmerzen in der Brust
- Eintrübung des Bewusstseins

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
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome:
Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit bis zur Bewusstlosigkeit und Krampfanfälle auftreten. Des Weiteren kann es zu Tinnitus, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen. Ferner sind das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen sowie Funktionsstörungen der Leber und der Nieren, Hypotension, Atemdepression und Zyanose möglich.

Therapie:
Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch unter Kontrolle der Vitalfunktionen. Bei oraler Vergiftung Entfernung der Medikamentenreste durch Magenspülung, Gabe von Aktivkohle und Laxans. Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfe, gastrointestinale Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und ebenfalls symptomatisch. Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion sind wegen der hohen Proteinbindung nicht-steroidaler Antirheumatika wahrscheinlich nicht hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika
ATC-Code: M01AB05

Diclofenac ist eine nichtsteroidale Wirksubstanz mit antirheumatischer, antiphlogistischer, analgetischer sowie antipyretischer Eigenschaft, vorwiegend durch Hemmung der Prostaglandinsynthese. In hohen Dosen (200 mg) wird vorübergehend die experimentell ausgelöste Thrombozytenaggregation gehemmt. Beim Menschen reduziert Diclofenac entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:
Nach intramuskulärer Injektion von 75 mg Diclofenac werden maximale Plasmakonzentrationen nach durchschnittlich 10 bis 30 Minuten erreicht. Die Plasmakonzentration steht im linearen Verhältnis zur Dosis. 2 – 4 Stunden danach erreicht die Wirkstoffkonzentration in der Synovialflüssigkeit ein Maximum und bleibt bis zu 12 Stunden höher als im Plasma.

Distribution:
Die systemische Verfügbarkeit ist nach i.m. oder i.v. Applikation ungefähr zweimal größer als jene nach oraler oder rektaler Verabfolgung äquivalenter Dosen. Das beruht darauf, dass die Wirksubstanz nach oraler oder rektaler Verabfolgung etwa bis zur Hälfte während der ersten Leberpassage ("First-pass-Effekt“) metabolisiert wird. Die Proteinbindung beträgt 99,7%, wobei die Substanz hauptsächlich an Albumin gebunden wird.

Metabolismus:
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.

Elimination:
Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance von 263 ± 56 ml/min (Mittelwert ± SD). Die terminale Halbwertszeit beträgt 1 – 2 Stunden. 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 unveränderte Form ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird in Form von Metaboliten
über die Galle in den Faeces ausgeschieden. Absorption, Metabolismus und Elimination sind altersunabhängig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Kapiteln 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 mit Diclofenac behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme 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 Potential 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

Propylenglykol, Benzylalkohol, N-Acetylcystein, Mannitol, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes).

6.2 Inkompatibilitäten

Diclostad Ampullen sollen nur mit physiologischer Kochsalzlösung, in der Weise wie unter Punkt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung bei Art der Anwendung beschrieben, gemischt werden.
Bei Zugabe anderer Trägerlösungen oder zusätzlicher Mittel, die den pH-Wert verändern, kann die Stabilität der Mischung nicht garantiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

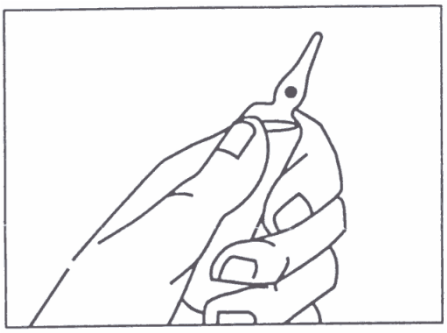
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 5 OPC-Ampullen zu 3 ml Injektionslösung.
Braunglasampullen (OPC), die in eine Faltschachtel eingeschoben sind.

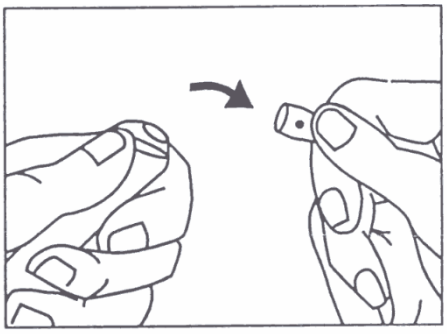
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Hinweise für die Handhabung der OPC (one-point-cut) Ampullen:
Farbiger Punkt nach oben! Im Ampullenspießbefindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen. Ampullenspieß nach unten abbrechen.



Ampulle/farbigen Punkt nach oben richten!
Im Ampullenspieß befindliche Lösung nach unten klopfen oder schütteln.



Ampulle/farbigen Punkt nach oben richten!
Ampullenspieß nach unten abbrechen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1–21669

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.07.1996/10.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.