

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voltaren® 75 mg/3 ml – Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Ampulle zu 3 ml enthält 2 mg Natriumpyrosulfit (E 223), 120 mg Benzylalkohol und 600 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- und Infusionslösung

Die Lösung ist klar und farblos bis schwach gelblich; der pH-Wert liegt im Bereich 7,8 – 9,0.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### *Intramuskuläre Injektion*

Zur Initialtherapie von:

- schmerzhaften Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthrit, Spondylarthrit ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthrit;
- spondylogenen Schmerzsyndromen;
- extraartikulärem Rheumatismus;
- akuten Gichtanfällen;
- Nieren- und Gallenkoliken;
- schmerzhaften posttraumatischen und postoperativen Entzündungs- und Schwellungszuständen;
- Migräneanfällen.

##### *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

##### **Dosierung**

Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden.

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).

##### Erwachsene

***Intramuskuläre Injektion:***

Die übliche Tagesdosis beträgt 1 Ampulle zu 75 mg.

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

Alternativ kann eine Ampulle mit 75 mg mit anderen Voltaren-Darreichungsformen (z.B. Filmtabletten, Zäpfchen) bis zu einer max. Tagesdosis von insgesamt 150 mg kombiniert werden.

***Intravenöse Infusion:***

**Voltaren Injektionslösung** darf nicht als intravenöse Bolusinjektion verwendet werden.

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

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

***Ältere Personen (ab 65 Jahren)***

Bei älteren Patienten ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägung Vorsicht angezeigt: Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Niedrigdosierung bei Erwachsenen steht Diclofenac in anderen Darreichungsformen zur Verfügung.

***Jugendliche unter 18 Jahren und Kinder***

Voltaren Injektionslösung ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet.

***Leberfunktionsstörungen***

Voltaren ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Da bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine spezifischen Studien durchgeführt wurden, können keine Empfehlungen für eine spezifische Dosisanpassung gegeben werden. Vorsicht ist geboten, wenn Voltaren bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4)

***Nierenfunktionsstörungen***

Voltaren ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine spezifischen Studien durchgeführt wurden, können keine Empfehlungen für eine spezifische Dosisanpassung gegeben werden. Vorsicht ist geboten, wenn Voltaren bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

**Art der Anwendung*****Intramuskuläre Injektion:***

Tief intraglütäal in den oberen äußeren Quadranten.

Eine fachgerechte Injektionstechnik und die passende Nadellänge (unter Berücksichtigung der Dicke des glütäalen Fetts des Patienten) sind zu verwenden, um die unbeabsichtigte subkutane Verabreichung zu vermeiden.

***Intravenöse Infusion:***

Unmittelbar vor der i.v. Infusion wird die Voltaren Injektionslösung mit 0,9% Natriumchlorid-Lösung verdünnt, gepuffert mit Natriumbicarbonat-Lösung (siehe Abschnitt 6.6).

Die Infusion erfolgt über einen Zeitraum von 30 bis 120 Min.

**Dauer der Anwendung**

Die parenterale Verabreichung soll auf maximal 2 Tage beschränkt bleiben. Ist eine weitere Therapie erforderlich, ist diese oral oder rektal durchzuführen.

Über die Dauer der Anwendung von Voltaren entscheidet der behandelnde Arzt. Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Anwendung über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

### 4.3 Gegenanzeigen

Voltaren – Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei:

- Bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Natriumpyrosulfit, andere Sulfite oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) oder andere Arzneimittel mit prostaglandinsynthesehemmender Wirkung Asthma, Angioödem, Hautreaktionen oder Rhinitis, also von NSARs induzierte Kreuzreaktionen, auslösen können
- Hämatologischen Erkrankungen (z.B.: Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese)
- Bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung
- Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen
- Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese)
- Gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR
- Zerebrovaskulärer Blutung
- Akuten starken Blutungen
- Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren; für Kinder ab dem vollendeten 9. Lebensjahr und Jugendliche stehen niedriger dosierte Darreichungsformen von Voltaren zur Verfügung.

#### Allgemeine Gegenanzeigen für eine Infusionstherapie:

- Dekompensierte Herzinsuffizienz,
- Lungen- und Hirnödem
- Nierenfunktionsstörungen und
- Hyperhydratation.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2 bzw. Gebrauchsinformation und Kardiovaskuläre Effekte weiter unten).

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit systemischen NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer soll aufgrund fehlender Nachweise eines synergistischen Nutzens und der Möglichkeit von additiven Nebenwirkungen vermieden werden.

Die Anweisungen für die intramuskuläre Injektion sollten strikt befolgt werden, um unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die zu Muskelschwäche, Muskellähmung, Hypoästhesie, Nekrose an der Injektionsstelle und Embolia cutis medicamentosa (Nicolau Syndrom) führen können, zu vermeiden.

#### Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren), besonders wenn sie gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

### Warnhinweise

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAR gemeldet; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit Warnsymptomen aber auch ohne Warnsymptome und mit aber auch ohne Vorgeschichte von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac, wurde in sehr seltenen Fällen über schwere, teilweise tödliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson Syndrom, epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und generalisiertem bullösem fixem Arzneimittalexanthem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen besteht am Anfang der Therapie mit einer Häufung der Fälle im ersten Monat der Behandlung.

Voltaren Injektionslösung soll abgesetzt werden, wenn erste Anzeichen für Hautausschlag, Läsionen der Schleimhäute oder andere Anzeichen von Überreaktionen auftreten.

Wie mit anderen NSAR kann es in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, kommen, ohne dass die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit Diclofenac behandelt worden waren. 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.

Wie auch andere NSAR kann Voltaren Injektionslösung aufgrund seines pharmakodynamischen Profils die Anzeichen und Symptome für eine Infektion maskieren.

**Voltaren Injektionslösung darf nicht als intravenöse Bolusinjektion verwendet werden.**

### Vorsichtsmaßnahmen

Bei älteren Patienten ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägungen Vorsicht angezeigt. Insbesondere wird empfohlen, bei geschwächten älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden.

### Vorbestehendes Asthma:

Bei Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (sog. Nasenpolypen), chronischen, die Atemwege verengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders verbunden mit heuschnupfenartigen Symptomen) leiden, sind Reaktionen auf NSAR, wie verstärktes Asthma (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Angioödem oder Nesselsucht (Urtikaria) häufiger als bei anderen Patienten. Daher ist bei solchen Patienten besondere Vorsicht angezeigt (Notfallbereitschaft). Das Gleiche gilt auch für Patienten, die auf andere Stoffe überempfindlich (allergisch) reagieren, z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.

Besondere Vorsicht wird bei der parenteralen Anwendung von Diclofenac bei Patienten mit Bronchialasthma empfohlen, da die Symptome verstärkt werden können.

### Gastrointestinale Effekte:

Wie mit allen NSAR ist bei der Verschreibung von Diclofenac an Patienten mit Symptomen, die gastrointestinale Störungen vermuten lassen oder mit einer Anamnese mit Hinweisen auf Magen- oder Darmulzeration, Blutung oder Perforation besondere Vorsicht und spezielle Überwachung geboten (siehe Abschnitt 4.3).

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

NSAR, 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.

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 (siehe

Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und weiterführen. Ältere Patienten zeigen eine größere Häufigkeit an Nebenwirkungen unter NSAR, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforation, die letal ausgehen können.

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

Patienten mit einer Krankengeschichte mit gastrointestinalen Beschwerden, vor allem ältere Patienten, sollen alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (vor allem gastrointestinale Blutungen) ihrem Arzt melden. Vorsicht wird auch bei Patienten empfohlen, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für eine gastrointestinale Ulzeration oder Blutung erhöhen könnten, wie etwa systemische Kortikosteroide, Antikoagulantien (wie z.B. Warfarin), Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).

Falls bei Patienten unter Behandlung mit Diclofenac eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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 (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 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 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.

Dies gilt insbesondere, wenn die Behandlung über mehr als 4 Wochen andauert. Die Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von arteriothrombotischen Ereignissen wachsam sein (z.B. Brustschmerz, Kurzatmigkeit, Schwäche, undeutliches Sprechen), welche ohne Vorwarnungen auftreten können. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn ein solcher Fall eintritt.

#### Hepatische Effekte:

Patienten mit Leberfunktionsstörungen erfordern eine sorgfältige ärztliche Überwachung, da sich ihr Zustand verschlechtern könnte.

Wie bei anderen NSAR, einschließlich Diclofenac, können sich die Werte von einem oder mehreren Leberenzymen erhöhen. Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei einer länger andauernden Behandlung mit Voltaren Injektionslösung eine regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion angezeigt. Voltaren Injektionslösung sollte abgesetzt werden, wenn eine Beeinträchtigung der Leberfunktion anhält oder sich verschlechtert, wenn klinische Anzeichen für eine Lebererkrankung festgestellt werden oder wenn andere Erscheinungsformen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag). Eine Hepatitis kann ohne vorausgehende Symptome auftreten.

Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Voltaren Injektionslösung bei Patienten mit einer hepatischen Porphyrie, da ein Anfall ausgelöst werden kann.

#### Renale Effekte:

Bei der Anwendung von NSAR, einschließlich Diclofenac, wurde über Flüssigkeitsretention und Ödeme berichtet. Daher ist für folgende Patienten besondere Vorsicht angezeigt:

Patienten mit einer eingeschränkten Herz- oder Nierenfunktion, Patienten mit einer Vorgeschichte von Bluthochdruck, ältere Patienten, Patienten, die eine begleitende Behandlung mit Diuretika oder Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion signifikant beeinflussen, Patienten mit einer wesentlichen Verringerung des extrazellulären Volumens aufgrund verschiedener Ursachen, z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei diesen Fällen eine Bestimmung der Nierenfunktion angezeigt. Eine Unterbrechung der Therapie führt normalerweise zu einer Wiederherstellung des Zustands vor der Behandlung.

#### Hämatologische Effekte:

Der Gebrauch von Voltaren Injektionslösung wird nur für die Kurzzeitanwendung empfohlen.

Bei längerdauernder Anwendung wird wie bei allen NSAR eine Überwachung des Blutbildes empfohlen.

Wie mit anderen NSAR kann bei Behandlung mit Voltaren Injektionslösung eine temporäre Hemmung der Plättchen-Aggregation auftreten. Patienten mit einer Beeinträchtigung der Hämostase sollten sorgfältig überwacht werden.

#### Hautreaktionen:

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon tödlich, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und generalisiertem bullösem fixem Arzneimittalexanthem wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac in sehr seltenen Fällen berichtet (siehe Abs. 4.8).

Patienten scheinen das höchste Risiko für diese Reaktionen schon früh im Verlauf der Therapie zu haben, wobei der Beginn der Reaktion in den meisten Fällen innerhalb des ersten Monats der Behandlung auftritt. Voltaren sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Wie mit anderen NSAR kann es in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, kommen, ohne dass die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit Diclofenac behandelt worden waren.

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

Nach intramuskulärer Verabreichung von Voltaren wurden an der Injektionsstelle Reaktionen wie Nekrose und Embolia cutis medicamentosa, auch bekannt als Nicolau Syndrom (insbesondere nach unbeabsichtigter subkutaner Verabreichung) berichtet.

Während der i.m. Verabreichung von Voltaren sollte auf die passende Nadelauswahl und die fachgerechte Injektionstechnik geachtet werden (siehe Abschnitt 4.2)

#### Allgemeine Hinweise

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften kann Diclofenac - wie auch andere NSAR - die Symptome einer Infektion (z.B. Fieber, 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.

#### Nierenschäden

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

#### Hinweis:

Sulfite wie das in der Voltaren–Injektionslösung enthaltene Natriumpyrosulfit können selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmus auslösen.

Dieses Arzneimittel enthält 120 mg Benzylalkohol pro Ampulle. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 600 mg Propylenglykol pro Ampulle.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die folgenden Wechselwirkungen wurden berichtet (einschließlich solcher, die mit Voltaren Injektionslösung und/oder anderen Darreichungsformen von Voltaren beschrieben wurden):

##### Starke CYP2C9-Hemmer

Vorsicht ist geboten, wenn Diclofenac gleichzeitig mit starken CYP2C9-Hemmern (wie z.B. Sulfinpyrazon und Voriconazol) verordnet wird; dies könnte zu einer signifikanten Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen und der Diclofenac-Exposition führen aufgrund einer Hemmung der Metabolisierung von Diclofenac.

##### CYP2C9-Induktoren

Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Verschreibung von Diclofenac mit CYP2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin). Es kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-Konzentration und Exposition von Diclofenac kommen.

##### Lithium/Digoxin/Phenytoin

Bei gleichzeitiger Anwendung kann Diclofenac den Plasmaspiegel von Lithium, Digoxin oder Phenytoin erhöhen. Die Kontrolle der Serumspiegel wird daher empfohlen.

##### Diuretika/Antihypertensiva

Wie andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) kann Diclofenac bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika oder Antihypertensiva (z. B. Betablocker, ACE-Hemmer) die antihypertensive Wirkung abschwächen. Deshalb sollte die Kombination mit Vorsicht erfolgen und die Patienten, insbesondere ältere Patienten, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen. Patienten sollten entsprechend hydriert werden und die Nierenfunktion sollte nach Initiierung einer Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, wobei dies aufgrund des erhöhten Risikos einer Nephrotoxizität insbesondere für Diuretika und ACE-Hemmer gilt.

##### Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen

Eine begleitende Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika, Ciclosporin, Tacrolimus oder Trimethoprim kann mit erhöhten Serumkaliumwerten verbunden sein; diese Werte sollten daher häufig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Andere NSAR und Kortikoide

Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac mit Kortikoiden oder anderen NSAR erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Begleitmedikation mit Acetylsalicylsäure führt zu einer Erniedrigung der Konzentration von Diclofenac im Serum.

##### Methotrexat

Diclofenac kann die tubuläre renale Clearance von Methotrexat hemmen, wodurch es zu einem Anstieg der Methotrexat-Spiegel kommt. Vorsicht ist angezeigt, wenn NSAR, einschließlich Diclofenac, weniger als 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat angewandt werden, weil die Konzentration von Methotrexat im Blut ansteigen und damit seine toxische Wirkung zunehmen kann.

##### Ciclosporin und Tacrolimus

Die Wirkung von NSAR auf die renalen Prostaglandine kann die Nephrotoxizität von Ciclosporin und Tacrolimus erhöhen. Daher sollten NSAR bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin oder Tacrolimus in geringeren Dosen verabreicht werden.

#### Chinolon-Antibiotika

Vereinzelte Fälle über Krämpfe berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und NSAR zurückzuführen waren.

#### Colestipol und Cholestyramin

Diese Substanzen können eine verzögerte oder verminderte Absorption von Diclofenac verursachen. Daher wird empfohlen, Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme von Colestipol/Cholestyramin einzunehmen/anzuwenden.

#### Antikoagulanzen und thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzen beeinflusst, es gibt jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzen erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen (Kontrolle des Gerinnungsstatus).

#### Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Die gleichzeitige Anwendung von systemischen NSAR, einschließlich Diclofenac, zusammen mit SSRI kann das Risiko gastrointestinaler Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Antidiabetika

Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac gleichzeitig mit oralen Antidiabetika verabreicht werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Vereinzelte Fälle über hypo- und hyperglykämische Reaktionen nach Gabe von Diclofenac berichtet, die eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung nötig machten. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen. Es wurde auch vereinzelte Fälle über metabolische Azidose berichtet, wenn Diclofenac zusammen mit Metformin verabreicht wurde, besonders bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung.

#### Probenecid/Sulfinpyrazon

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

## **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 eine kardiovaskuläre Missbildung stieg von weniger als 1% auf etwa 1,5% an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten (siehe auch Abschnitt 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac Oligohydramnion verursachen, das durch eine fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöst wird. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus gab es Berichte über eine Verengung des Ductus arteriosus während der Behandlung im zweiten Trimenon, von denen die meisten nach Absetzen der Behandlung verschwanden. Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon wird



Diclofenac nur gegeben, 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, ist die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Nach einer mehrtägigen Exposition gegenüber Diclofenac soll ab der 20. Schwangerschaftswoche eine pränatale Überwachung auf Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Diclofenac soll abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenon können alle Prostaglandinsyntheseshemmer:

**- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:**

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben)

**- 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.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

### **Stillzeit**

Wie andere NSAR tritt Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Um unerwünschte Auswirkungen auf den Säugling auszuschließen, darf Diclofenac in der Stillzeit nicht angewendet werden.

### **Fertilität**

Weibliche Fertilität:

Wie auch andere NSARs kann die Anwendung von Voltaren Injektionslösung die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder sich einer Untersuchung auf mögliche Unfruchtbarkeit unterziehen, ist ein Absetzen von Voltaren Injektionslösung in Erwägung zu ziehen.

Männliche Fertilität:

Es gibt keine Daten beim Menschen über die Wirkung von Voltaren auf die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Patienten mit Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Schwindel, Vertigo, Schläfrigkeit oder anderen zentralnervösen Störungen unter Voltaren Injektionslösung dürfen keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

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 Abschnitt 4.4). Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Spontanmeldungen oder Literaturberichten sind unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt und entsprechend der Häufigkeit gereiht. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt, die häufigste zuerst, wobei bei der Bewertung von Nebenwirkungen die folgenden Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt werden:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Für unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Post-Marketing-Phase kann die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden. Daher wurde diese als nicht bekannt kategorisiert.

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

#### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:***

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (hämolytische und/oder aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).  
Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.  
Bei Langzeittherapie sollte daher das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

#### ***Erkrankungen des Immunsystems:***

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken  
Gelegentlich: Urticaria  
Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Angioödem (einschl. Gesichtsödem), Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock

#### ***Psychiatrische Erkrankungen***

Sehr selten: Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Angstgefühle, Alpträume, Reizbarkeit, psychotische Störungen

#### ***Erkrankungen des Nervensystems:***

Häufig: Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Erregung  
Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Parästhesie, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Zittern, Störungen der Geschmacksempfindungen, zerebrovaskuläre Ereignisse  
Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Bewusstseinsstrübung. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematodes, Mischkollagenosen) zu sein.

#### ***Augenerkrankungen:***

Gelegentlich: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)

#### ***Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:***

Häufig: Schwindel  
Selten: Vorübergehende Hörstörungen, Tinnitus

***Herzerkrankungen:***

Gelegentlich: Myokardinfarkt, Herzversagen, Palpitationen, Brustschmerz, Ödeme, Kounis-Syndrom

***Gefäßerkrankungen:***

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis

***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:***

Selten: Asthma (einschließlich Dyspnoe)

Sehr selten: Pneumonitis

***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:***

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, geringfügige Blutverluste

Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Blähungen, Inappetenz

Selten: Gastritis, gastrointestinale Blutung, Haematemesis, Melaena, blutiger Durchfall, gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)

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

Nicht bekannt: Ischämische Kolitis

***Leber- und Gallenerkrankungen:***

Häufig: Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen)

Gelegentlich: Hepatitis, Gelbsucht, Leberschäden verschiedenen Schweregrades

Sehr selten: Fulminant verlaufende Hepatitis (auch ohne Prodromalsymptome), hepatische Nekrose, Leberversagen

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:***

Häufig: Hautausschlag

Selten: Urtikaria

Sehr selten: Bullöse Dermatitis, Ekzeme, Erytheme, schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom, exfoliative Dermatitis), Alopezie, Photosensibilisierung, (allergische) Purpura, Pruritus

Nicht bekannt: Fixes Arzneimittelexanthem, generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem

***Erkrankungen der Nieren und Harnwege:***

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz)

Sehr selten: Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie, tubulointerstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose

***Infektionen und parasitäre Erkrankungen:***

Sehr selten: ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Abszess an der Injektionsstelle

Nicht bekannt: Nekrose an der Injektionsstelle

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:***

**Lokal an Injektionsstelle:**

Häufig:	Reaktion, Schmerzen oder Verhärtung an der Injektionsstelle, brennendes Gefühl
Sehr selten:	Ödem, Abszesse, lokale Fettgewebs- oder Hautnekrosen
Nicht bekannt:	Embolia cutis medicamentosa (Nicolau Syndrom)

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Eine Metaanalyse und pharmakoepidemiologische Daten deuten auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für arteriothrombotische Ereignisse (wie z.B. Myokardinfarkt) hin, in Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hoher Dosierung (150 mg/Tag) und während einer Daueranwendung (siehe Abschnitt 4.4).

### **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:

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:**

Ein typisches klinisches Erscheinungsbild einer Überdosierung von Diclofenac ist nicht bekannt. Eine Überdosierung kann zu Symptomen wie Erbrechen, gastrointestinaler Blutung, Diarrhoe, Schwindel, Tinnitus oder Krampfanfällen führen. Im Falle einer starken Vergiftung sind auch akute Niereninsuffizienz und Leberschäden, sowie Hypotension, Atemdepression und Zyanose möglich.

### **Behandlung:**

Die Behandlung akuter Vergiftungen mit NSARs, einschließlich Diclofenac, ist im Wesentlichen unterstützend und symptomatisch. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Unterstützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung sollten im Falle von Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krampfanfällen, gastrointestinalen Beschwerden und Atemdepression eingesetzt werden. Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämodifusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung und der extensiven Metabolisierung von NSARs, einschließlich Diclofenac, höchstwahrscheinlich bei der Elimination von NSARs nicht zielführend.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Diclofenac ist eine nichtsteroidale Wirksubstanz mit antirheumatischer, antiphlogistischer, analgetischer sowie antipyretischer Eigenschaft, vorwiegend durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese.

### **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.

### **Verteilung**

Nach **intravenöser Infusion** von 75 mg Diclofenac über 2 Stunden beträgt die mittlere Plasmaspitzenkonzentration 1,9 µg/ml.

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.

Diclofenac wurde in geringen Konzentrationen in der Muttermilch einer stillenden Mutter festgestellt. Die von einem gestillten Säugling aufgenommene Menge entspricht schätzungsweise einer Dosis von 0,03 mg/kg/Tag.

### **Biotransformation**

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 zur Hälfte während der ersten Leberpassage ("First-pass-Effekt") metabolisiert wird. Proteinbindung: 99,7%, hauptsächlich an Albumin.

### **Elimination**

Plasma-Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase: 1-2 Stunden.

Eliminations-Halbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit: 3-6 Stunden.

Ausscheidung: Ungefähr 60% der applizierten Dosis werden in Form von teilweise aktiven Metaboliten über die Nieren, weniger als 1% der Dosis als unveränderter Wirkstoff, der Rest der Dosis metabolisiert über Galle und Fäzes ausgeschieden.

Resorption, Biotransformation und Elimination sind altersunabhängig.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien mit Diclofenac zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungsstudien an Tieren zeigten, dass die Verabreichung von Diclofenac keine teratogene Wirkung während der Organogenese trotz der Induktion von maternaler und fetaler Toxizität bei Mäusen in oralen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag (entsprechend des 0,41-fachen der maximal empfohlenen Humandosis [MRHD] von Voltaren (= 200 mg/Tag) basierend auf dem Vergleich der Körperoberfläche (BSA/Body surface area)), und bei Ratten und Kaninchen bei oralen Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag (0,41- bzw. 0,81-fache der MRHD basierend auf dem Vergleich der BSA) hat. Betreffend chronische Toxizität liegen Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies vor.

Diclofenac, das männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosis von 4 mg/kg/Tag verabreicht wurde (etwa das 0,16-fache des MRHD im Vergleich zur BSA), hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit oder die prä-, peri- und postnatale Entwicklung der Jungtiere. Die Gabe von NSAR (einschließlich Diclofenac) hemmte bei Kaninchen die Ovulation, bei Ratten die Implantation und die Plazentabildung und führte bei trächtigen Ratten zu einem frühzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. In einer Studie, in der trächtigen Ratten vom 15. Gestations- bis zum 21. Laktationstag 2 oder 4 mg/kg Diclofenac (das 0,08- bzw. 0,16-fache der MRHD auf Basis der BSA) oral verabreicht wurde, wurde eine signifikante mütterliche Mortalität (verursacht durch gastrointestinale Ulzerationen, Peritonitis und Veränderungen im Blutbild) festgestellt. Für die Muttertiere toxische Dosen von Diclofenac waren bei Ratten mit Dystokie, verlängerter Trächtigkeit, vermindertem fötalen Überleben und Verzögerung des intrauterinen Wachstums verbunden. Die geringfügigen Wirkungen von Diclofenac auf die Reproduktionsparameter und die Geburt sowie die Verengung des Ductus arteriosus Botalli in utero sind pharmakologische Folgen dieser Klasse der Prostaglandinsyntheseschmer.

In verschiedenen Untersuchungen wurden weder *in vitro* noch *in vivo* mutagene Wirkungen gefunden, und Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben kein karzinogenes Potential.

In Konzentrationen, die den beim Menschen im Plasma oder in Synovialflüssigkeit erreichten Werten entsprechen, verursacht Diclofenac-Natrium *in vitro* (Kaninchenzellen) keine Unterdrückung der Biosynthese von Proteoglykanen im Knorpel.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natrium-pyrosulfit 2 mg (entspricht 1,35 mg SO<sub>2</sub>) (E223), Benzylalkohol, Mannitol (E 421), Propylenglykol, Natriumhydroxid zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Sulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Von Mischungen mit anderen Arzneimitteln ist daher abzusehen.

Es sollten nur die empfohlenen Infusionslösungen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ampulle zu 3 ml aus farblosem Glas (Typ I) entsprechend Ph. Eur., Umkarton aus Papier  
5 x 3 ml und 10 x (5x3 ml) Bündelpackung

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### ***Intravenöse Infusion:***

1 Ampulle in 100 - 500 ml 0,9%ige Kochsalzlösung und zusätzlich zur Infusion 0,5 ml 8,4%iges Natriumbikarbonatlösung verdünnen, damit bei einem pH-Wert von mindestens 6,8 die Löslichkeit von Diclofenac-Natrium gewährleistet ist. Jede Ampulle ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

**Die Lösung ist sofort nach dem Öffnen zu verwenden, unverbrauchte Reste sind zu verwerfen.**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-15915

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 1976

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.01.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

07/2025

### **REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig