Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclofenac-ratiopharm ® Lösung bei Migräne

50 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

20 Tropfen (= 1 Einzeldosis) enthalten 50 mg Diclofenac-Kalium.
(Hinweis: 1 ml = 20 Tropfen)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Alkohol (Ethanol) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Braune, klare Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akute Behandlung von Migräneanfällen:

Bei den ersten Anzeichen eines bevorstehenden Migräneanfalls sollte eine initiale Dosis von 50 mg Diclofenac-Kalium (entsprechend 20 Tropfen *Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne*) eingenommen werden.

Wenn 2 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis keine ausreichende Besserung der Beschwerden eingetreten ist, kann eine zweite Dosis von 50 mg Diclofenac-Kalium (20 Tropfen *Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne*) eingenommen werden.
Wenn nötig, können weitere Dosen von 50 mg Diclofenac-Kalium (20 Tropfen *Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne*) in Abständen von 4-6 Stunden eingenommen werden, eine Gesamtdosis von 200 mg Diclofenac-Kalium pro Tag darf jedoch nicht überschritten werden.

Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne ist vorzugsweise vor den Mahlzeiten einzunehmen.

Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne ist zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase beim akuten Migräneanfall bestimmt und nicht für die dauernde Anwendung über einen längeren Zeitraum oder zur Vorbeugung vorgesehen.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:
Die niedrigste wirksame Dosis sollte angewendet werden. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Patienten besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2):
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche
Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 4.3.

4.3 Gegenanzeigen

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

Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne ist für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Anwendung von Diclofenac in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxigenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden, da es keine Hinweise für einen synergistischen Nutzen gibt und sich die Nebenwirkungen möglicherweise verstärken.

Vorsicht ist angebracht bei älteren Patienten aus grundsätzlich medizinischen Gründen. Insbesondere wird empfohlen, dass bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste noch wirksame Dosis angewendet wird.

Gastrointestinale Sicherheit
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.

Schnellfreisetzende orale Darreichungsformen von Diclofenac wie *Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne* können eine erhöhte Magenunverträglichkeit aufweisen, eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist daher erforderlich.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:
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. Im Allgemeinen haben sie bei älteren Patienten schwerwiegendere Folgen. Wenn es bei Patienten unter Diclofenac zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzubrechen.

Wie bei allen NSAR, einschließlich Diclofenac, ist eine enge medizinische Überwachung zwingend erforderlich und bei der Anwendung von Diclofenac ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit Symptomen, die auf gastrointestinale Erkrankungen hinweisen oder die eine Anamnese haben, die auf gastrale oder intestinale Ulzeration, Blutung oder Perforation hinweist (siehe Abschnitt 4.8). 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). Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Um das Risiko gastrointestinaler Toxizität bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung und Perforation, und bei älteren Patienten zu reduzieren, sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und beibehalten werden.

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

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. systemische Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

NSAR, einschließlich Diclofenac, sollten auch bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) unter sorgfältiger Überwachung und nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen
Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA I) 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 Abschnitte 4.3 und 4.8).

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

Hautreaktionen
Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Diclofenac abgebrochen werden.

Hepatische Wirkungen
Patienten mit Leberfunktionsstörungen erfordern eine engmaschige medizinische Überwachung, da sich ihr Zustand verschlechtern kann. Wie bei anderen NSAR, einschließlich Diclofenac, können sich die Werte von einem oder mehreren Leberenzymen erhöhen. Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei einer länger andauernden oder wiederholten Behandlung mit Diclofenac eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte angezeigt. Wenn abnorme Leberwerte anhalten oder sich verschlechtern, wenn sich klinische Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung entwickeln oder wenn andere Manifestationen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag), sollte die Anwendung von Diclofenac sofort abgebrochen werden. Hepatitis kann bei der Anwendung von Diclofenac ohne prodromale Symptome auftreten.
Vorsicht ist bei der Anwendung von Diclofenac bei Patienten mit hepatischer Porphyrie angebracht, da dies einen Anfall auslösen kann.

Renale Wirkungen
Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, berichtet wurden, ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, älteren Patienten, Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika oder Arzneimitteln, die eine erhebliche Auswirkung auf die Nierenfunktion haben können und bei Patienten mit erheblichem extrazellulärem Volumenmangel jeglicher Ursache, z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3). Eine Überwachung der Nierenfunktion wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, wenn Diclofenac in solchen Fällen angewendet wird. Ein Abbruch der Therapie führt üblicherweise zu einer Wiederherstellung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

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

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, geschwollener Nasenschleimhaut (z. B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Infekten des Atmungstraktes (besonders im Zusammenhang mit Symptomen, wie sie bei einer allergischen Rhinitis auftreten) leiden, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Intoleranz gegenüber Analgetika/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.
Deswegen wird empfohlen bei solchen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (Notfallbereitschaft). Das ist auch sinnvoll bei Patienten, die auf andere Substanzen mit einer allergischen Reaktion, wie z. B. Hautreaktionen, Juckreiz oder Urtikaria, reagieren.

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

Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Diclofenac muss die Anwendung abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Diclofenac kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Störungen der Hämostase sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Wie andere NSAR kann Diclofenac aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren.
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.

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

Bei längerer Anwendung von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

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

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitige Einnahme von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Sonstige Bestandteile

Ethanol (Alkohol)
Die Menge in 1 ml (20 Tropfen) dieses Arzneimittels entspricht weniger als 8 ml Bier oder 3 ml Wein.
Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Wegen des Alkoholgehalts kann die Anwendung von *Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne* bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Natrium
Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Digoxin, Phenytoin, Lithium
Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und Digoxin, Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen.
Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig.
Eine Kontrolle der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel wird empfohlen.

Diuretika und Antihypertensiva
Wie andere NSAR kann Diclofenac eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung von Diuretika oder Antihypertensiva (z. B. Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten) verursachen. Deshalb sollte die Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden und bei Patienten, insbesondere bei älteren Patienten, sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikkierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines Beta-Blockers, ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxigenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.
Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher sollte bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels regelmäßig durchgeführt werden.

Glukokortikoide
Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien und thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe
NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4.). Vorsicht ist geboten, da eine gleichzeitige Anwendung 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.

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat
Diclofenac kann die tubuläre renale Clearance von Methotrexat hemmen und daher zu ansteigenden Methotrexat-Spiegeln führen. Vorsicht wird empfohlen, wenn NSAR, einschließlich Diclofenac, innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Anwendung von Methotrexat angewendet werden, da die Konzentration von Methotrexat im Blut ansteigen kann und zu einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen kann.

Ciclosporin
Diclofenac kann wie andere NSAR wegen seiner Wirkung auf die renalen Prostaglandinsynthese die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen. Daher sollte es in niedrigerer Dosierung als bei Patienten, die nicht Ciclosporin erhalten, angewendet werden.

Tacrolimus
NSAR können die Nierentoxizität von Tacrolimus erhöhen.

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

Antidiabetika
Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac zusammen mit oralen Antidiabetika angewendet werden kann ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Jedoch gibt es vereinzelt Berichte von hypoglykämischen oder hyperglykämischen Effekten, die Dosierungsänderungen der Antidiabetika während der Anwendung von Diclofenac erforderlich machten. Deswegen wird bei gleichzeitiger Anwendung vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Chinolon-Antibiotika
Es liegen vereinzelt Berichte über Krampfanfälle vor, die möglicherweise aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von Chinolon-Antibiotika und NSAR auftraten.

Colestipol und Colestyramin
Diese Wirkstoffe können eine Verzögerung oder eine Abnahme der Diclofenac-Resorption herbeiführen. Daher wird empfohlen Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach Anwendung von Colestipol/Colestyramin anzuwenden.

Starke CYP2C9-Inhibitoren
Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und starken CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfinpyrazon und Voriconazol), da es dabei infolge der Hemmung des Diclofenac-Stoffwechsels zu einem ausgeprägten Anstieg der Spitzenplasmakonzentrationen und der Exposition gegenüber Diclofenac kommen könnte.

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 Missbildungen war von weniger als 1 % auf etwa 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 post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.
Somit sollte Diclofenac während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Diclofenac bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Diclofenac ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Diclofenac sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
  - Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung / vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

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

Stillzeit
Wie andere NSAR geht Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Diclofenac während der Stillzeit nicht angewendet werden, um unerwünschte Wirkungen auf den Säugling zu vermeiden.

Fertilität
Die Anwendung von Diclofenac kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen eine Untersuchung zur Unfruchtbarkeit durchgeführt wird, sollte ein Absetzen von Diclofenac in Betracht gezogen werden.

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

Patienten, die während der Anwendung von Diclofenac an Sehstörungen, Benommenheit, Schwindel, Schläfrigkeit oder anderen zentralnervösen Störungen leiden, sollten keine Fahrzeuge fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	*≥ 1/100, < 1/10*
Gelegentlich	*≥ 1/1.000, < 1/100*
Selten	*≥ 1/10.000, < 1/1.000*
Sehr selten	*< 1/10.000*
Nicht bekannt	*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, 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.

Schnellfreisetzende orale Darreichungsformen von Diclofenac können eine erhöhte Magenunverträglichkeit aufweisen.

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).

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.

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.

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

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems
Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken
Gelegentlich: Urtikaria

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

Selten: Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie, Tachykardie und Schock)
Sehr selten: Angioödem (einschließlich Gesichtsödem), Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Luftwege, Luftnot

Beim Auftreten einer dieser Reaktionen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist das Arzneimittel nicht mehr einzunehmen und sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten:	Psychotische Reaktionen, Depression, Angstgefühle, Alpträume, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
Selten:	Schläfrigkeit
Sehr selten:	Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Parästhesien, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Zittern, Schlaganfall

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 (systemischer Lupus erythematodes (SLE), Mischkollagenose (mixed connective tissue disease)) zu sein.

Augenerkrankungen

Sehr selten:	Sehstörung, Verschwommensehen, Doppeltsehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten:	Tinnitus, Hörstörungen

Herzerkrankungen

Sehr selten:	Palpitationen, Brustschmerz, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
Nicht bekannt:	Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:	Hypertonie, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten:	Asthma (einschließlich Atemnot)
Sehr selten:	Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall; geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.
Häufig:	Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe, Inappetenz, gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)
Gelegentlich:	Gastritis, Hämatemesis, Melaena, blutiger Durchfall
Sehr selten:	Stomatitis (einschließlich ulzerative Stomatitis), Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch wie z. B. Colitis, einschließlich blutende Colitis oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa, Obstipation, Pankreatitis, diaphragmaartige intestinale Strikturen
Nicht bekannt:	Ischämische Kolitis

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis die Anwendung des Arzneimittels abzubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig:	Erhöhung der Serumtransaminasen
Gelegentlich:	Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus (sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome)
Sehr selten:	Lebernekrose, Leberversagen

Die Leberwerte sollen bei einer Langzeittherapie daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:	Alopezie
Sehr selten:	Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Erythema multiforme, Photosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura) und bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), exfoliative Dermatitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:	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.

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt kein typisches klinisches Bild für Überdosierungen von Diclofenac.

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Tinnitus, Krämpfe (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) und Bewusstlosigkeit sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen sowie Funktionsstörungen von Leber und der Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

Therapiemaßnahmen

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, einschließlich Diclofenac, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Behandlung.

Unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung sollten bei Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krämpfen, Magen-Darm-Störung und Atemdepression angewendet werden.

Spezielle Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion sind wahrscheinlich bei der Beseitigung von NSAR, einschließlich Diclofenac, aufgrund der hohen Proteinbindung und dem ausgeprägten Metabolismus nicht hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen,
ATC-Code: M01AB05

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung von *Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne* wird Diclofenac schnell und von der Magenfüllung abhängig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden sehr schnell innerhalb von 15 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-pass-Effekt; nur 35-70 % des resorbierten Wirkstoffs erreichen unverändert die posthepatische Zirkulation. Etwa 30 % des Wirkstoffs werden metabolisiert mit den Faeces ausgeschieden.

Etwa 70 % werden nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung und Konjugation) als pharmakologisch unwirksame Metaboliten renal eliminiert. Weitgehend unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 2 Stunden. Die Plasmaprotein-bindung beträgt etwa 99 %.

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.

Diclofenac stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser, Ethanol, Glycerol, Kaliumhydrogencarbonat, Saccharin-Natrium, Zuckercouleur.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Flasche (hydrolytische Resistenz Klasse III, Ph. Eur.) mit einem weißen Tropfeinsatz aus Polyethylen (PE-LD) und mit einem weißen, kindersicheren Schraubverschluss aus Polydimethylsiloxan.

Tropfbehältnis mit 10 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Tropfbehältnis mit 30 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

55229.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig