

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Dolormin® Migräne Zäpfchen**

542,2 mg Zäpfchen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Zäpfchen enthält 542,2 mg Ibuprofen (entsprechend 694 mg Ibuprofen, Natriumsalz 2 H<sub>2</sub>O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Weißer bis leicht gelbliche Zäpfchen

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura.

Dolormin Migräne Zäpfchen werden angewendet bei Jugendlichen ab 55 kg Körpergewicht (15 Jahre und älter) und Erwachsenen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Jugendliche ab 55 kg Körpergewicht

(15 Jahre und älter) und Erwachsene

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle.

Die empfohlene Einzeldosis für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt bei bis zu 10 mg Ibuprofen (entsprechend bis zu 12,8 mg Ibuprofen, Natriumsalz 2 H<sub>2</sub>O) pro kg Körpergewicht. Die empfohlene Tagesgesamt-dosis beträgt im Allgemeinen bis zu 30 mg Ibuprofen (entsprechend bis zu ca. 38,4 mg Ibuprofen, Natriumsalz 2 H<sub>2</sub>O) pro kg Körpergewicht, verteilt auf mehrere Einzeldosen.

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamt-dosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten. Die empfohlene Dosierung sollte nicht überschritten werden.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle.

Körpergewicht (bzw. Alter)	Einzeldosis	Maximale Tagesgesamt-dosis
ab 55 kg (Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene)	1 Zäpfchen (entsprechend 542,2 mg Ibuprofen)	bis zu 3 Zäpfchen (entsprechend bis 1626 mg Ibuprofen)

Die Einzeldosis beträgt maximal ein Zäpfchen.

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

Wenn das Arzneimittel länger als 3 Tage benötigt wird oder sich die Symptome verschlimmern, wird der Patient angewiesen einen Arzt aufzusuchen.

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

**Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2)**

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

**Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)**

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

**Kinder und Jugendliche**

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 4.3

**Art der Anwendung**

Zur rektalen Anwendung.

Dolormin Migräne Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit eventuell Zäpfchen in der Hand erwärmen oder kurz in warmes Wasser tauchen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Dolormin Migräne Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Hautreaktionen z. B. Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAR) in der Vergangenheit.
- ungeklärten Blutbildungsstörungen.
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulcera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung).
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR).
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen.
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.
- schwerer Herzinsuffizienz.
- schwerer Dehydratation (ausgelöst durch Erbrechen, Diarrhö oder unzureichende Flüssigkeitszufuhr).
- Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

sowie bei Kindern und Jugendlichen unter 55 kg Körpergewicht (unter 15 Jahren), da diese Dosisstärke aufgrund des Wirkstoffgehaltes nicht geeignet ist.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Nebenwirkungen können reduziert 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).

**Gastrointestinale Sicherheit**

Die Anwendung von Dolormin Migräne Zäpfchen in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

**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 (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulcera und Perforationen:

Gastrointestinale Blutungen, Ulcera 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, Ulceration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulcera 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. 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 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 Ulcera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Dolormin Migräne Zäpfchen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulcera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

# Dolormin® Migräne Zäpfchen

McNeil

## Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitsanlagerung, Bluthochdruck und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei hohen Dosen (2400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist. Insgesamt deuten die epidemiologischen Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z.B. ≤ 1200 mg täglich) mit einem erhöhten Herzinfarkt-Risiko verbunden ist.

## 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 sollten Dolormin Migräne Zäpfchen abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektion nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

## Sonstige Hinweise

Dolormin Migräne Zäpfchen sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei eingeschränkter Nierenfunktion (da eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit bestehender Nierenerkrankung eintreten kann).
- bei Dehydrierung;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronischen Nasenschleimhautschwellungen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko

für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;

- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Dolormin Migräne Zäpfchen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Anwendung von Dolormin Migräne Zäpfchen muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ibuprofen, der Wirkstoff von Dolormin Migräne Zäpfchen, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

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

Der Patient wird in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, bei der Anwendung von Dolormin Migräne Zäpfchen vor operativen Eingriffen den Arzt oder Zahnarzt zu befragen.

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung 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 gleichzeitigen Konsum von Alkohol, wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

NSAR können Symptome von Infektionen und Fieber maskieren.

Siehe Abschnitt 4.6 bezüglich weiblicher Fertilität.

## Kinder und Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ibuprofen (wie andere NSAR) sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen angewendet werden:

### Andere NSARs einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Dolormin Migräne Zäpfchen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxinspiegel und der Serum-Phenytoinspiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

### Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II Antagonisten

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. 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 Gabe von Dolormin Migräne Zäpfchen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

### Glucocorticoide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulcera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

### Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

### Niedrigdosierte Acetylsalicylsäure

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von ex-vivo Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

Methotrexat

Die Gabe von Dolormin Migräne Zäpfchen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Antikoagulanzen

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Sulfonylharnstoffe

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus

Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.

Zidovudin

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen anwenden.

Probenecid und Sulfipyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfipyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.

Chinolon-Antibiotika:

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle durch Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die Chinolon-Antibiotika und NSAR einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.

CYP2C9 Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit CYP2C9 Inhibitoren kann die Konzentration an Ibuprofen erhöhen (CYP2C9-Substrat). In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9 Inhibitoren) zeigte sich eine um 80–100 % erhöhte Exposition für S(+)-Ibuprofen. Eine Verringerung der Ibuprofen Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9 Inhibitoren verabreicht werden, insbesondere wenn gleichzeitig Voriconazol oder Fluconazol bei hoch dosierter Ibuprofen Therapie verabreicht werden.

**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 Fehlbildung wurde von unter 1 % auf bis zu ca. 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.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen 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 des dritten Schwangerschaftstrimesters 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 Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung von Dolormin Migräne Zäpfchen in der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Bei kurzfristiger Anwendung der für Dolormin Migräne Zäpfchen empfohlenen Dosen ist keine Beeinträchtigung zu erwarten.

Da bei der Anwendung von Dolormin Migräne Zäpfchen 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1800 mg für Zäpfchen (entsprechend 3 Zäpfchen Dolormin Migräne Zäpfchen).

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 Ulcera, 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, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei einer hohen Dosis (2400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen throm-



# Dolormin® Migräne Zäpfchen

McNeil

botischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist.

## Infektionen und parasitäre Erkrankungen

### **Sehr selten:**

- Im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Einnahme von Dolormin Migräne Zäpfchen Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

- Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstörung. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

## Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

### **Sehr selten:**

- Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesem Fall sollte der Patient angewiesen werden die Medikation sofort abzusetzen, jegliche Selbstmedikation mit Analgetika und Antipyretika zu verhindern und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

## Erkrankungen des Immunsystems

### **Gelegentlich:**

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall). Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Dolormin Migräne Zäpfchen nicht mehr anzuwenden.

### **Sehr selten:**

- schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als Gesichtsschwellung, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

## Psychiatrische Erkrankungen

### **Sehr selten:**

- psychotische Reaktionen, Depression.

## Erkrankungen des Nervensystems

### **Gelegentlich:**

- zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit.

## Augenerkrankungen

### **Gelegentlich:**

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

## Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

### **Selten:**

- Tinnitus.

## Herzkrankungen

### **Sehr selten:**

- Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

## Gefäßerkrankungen

### **Sehr selten:**

- arterielle Hypertonie.

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

### **Häufig:**

- gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Diarrhö, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.
- Bei der Anwendung von Zäpfchen können häufig lokale Reizerscheinungen (sehr starkes Brennen, Defäkationsreiz), blutige Schleimabsonderungen oder schmerzhafte Defäkation auftreten.

### **Gelegentlich:**

- gastrointestinale Ulcera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch, auch mit letalem Ausgang.
- Ulcerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis und eines Morbus Crohn.
- Gastritis.

### **Sehr selten:**

- Ösophagitis, Pankreatitis.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

## Leber- und Gallenerkrankungen

### **Sehr selten:**

Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis.

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

### **Gelegentlich:**

- verschiedene Arten von Hautausschlägen.

### **Sehr selten:**

- bullöse Hautreaktionen, teilweise mit letalem Ausgang, wie exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).
- schwere Hautreaktionen wie z.B. Erythema exsudativum multiforme.
- Alopezie.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Va-

rizelleninfektion kommen (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

### **Selten:**

- Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen).
- erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut.

### **Sehr selten:**

- Verminderung der Harnausscheidung und Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz.
- nephrotisches Syndrom.
- interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann.

Die Nierenfunktion sollte 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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

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

### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika  
Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger

Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. In einer Studie, in der 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis 8 Stunden vor bzw. 30 Minuten nach der Gabe eines schnell freisetzenden Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eingenommen wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Blutplättchenaggregation. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von *ex-vivo* Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei oraler Applikation wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und bei Leber- und Nierenkranken 1,8–3,5 Stunden, die Plasmaproteinbindung etwa 99 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe einer normal freisetzenden Arzneiform nach 1–2 Stunden erreicht.

### Bioverfügbarkeit:

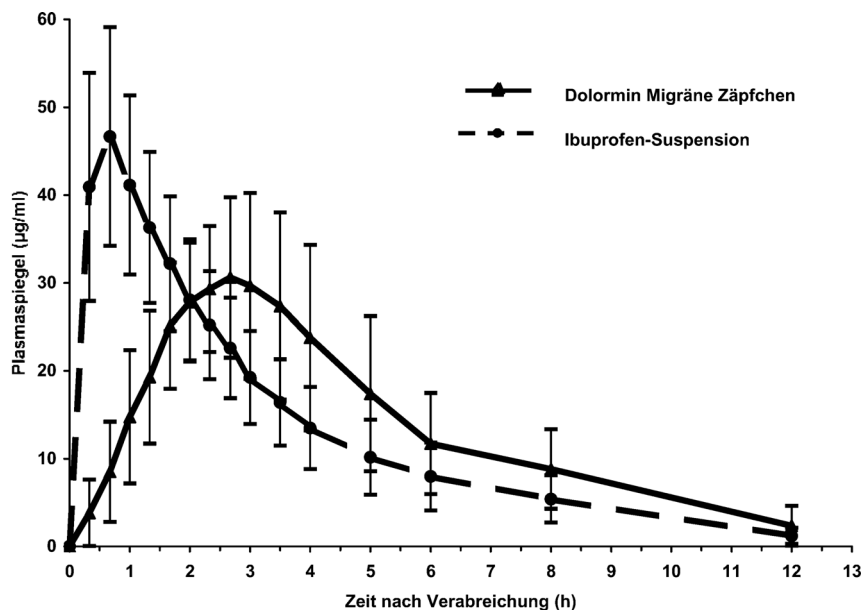
Eine im Jahr 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit Dolormin Migräne Zäpfchen (542,2 mg Ibuprofen vorliegend als Ibuprofen, Natriumsalz 2 H<sub>2</sub>O 694 mg) (Testpräparat) bzw. nach oraler Gabe von 250 ml Wirkstoffsuspension mit 542,2 mg Ibuprofen (Referenzpräparat) (n = 24).

	Testpräparat	Referenzpräparat
	(Angabe der Mittelwerte und Streubreiten)	
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> [µg/ml]):	33,43 (s <sub>rel</sub> = 28,9 %)	48,78 (s <sub>rel</sub> = 24,7 %)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> [h]):	2,51 (s <sub>rel</sub> = 23,3 %)	0,53 (s <sub>rel</sub> = 37,4 %)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC <sub>0-∞</sub> [µg/ml*h]):	171,97 (s <sub>rel</sub> = 35,0 %)	162,29 (s <sub>rel</sub> = 23,5 %)

Siehe Abbildung oben

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen in Form von Läsionen und Ulcera im Magen-Darm-Trakt. *In-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen



Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Ibuprofen nach rektaler Verabreichung eines Zäpfchens mit 542,2 mg Ibuprofen (vorliegend als Ibuprofen, Natriumsalz 2 H<sub>2</sub>O 694 mg) (Testpräparat) bzw. nach oraler Gabe von 250 ml Wirkstoffsuspension mit 542,2 mg Ibuprofen (Referenzpräparat) (n = 24).

von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien an Ratte und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen auf (Ventrikelseptumdefekte).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dolormin Migräne Zäpfchen sind in Folienstreifen verpackt in Packungen mit 10 Zäpfchen erhältlich.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

McNeil GmbH & Co. oHG  
Postfach 210411

41430 Neuss

Tel.: 00800 260 260 00 (kostenfrei)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

13563.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

29. November 1989

Datum der Verlängerung der Zulassung:

30. April 2002

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt