

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dolomagon 300 mg Filmtabletten
Dolomagon 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dolomagon 300 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 300 mg Dexibuprofen.

Dolomagon 400 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 400 mg Dexibuprofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dolomagon 300 mg Filmtabletten
Weiße, runde Filmtablette ohne Bruchrinne.

Dolomagon 400 mg Filmtabletten
Weiße, oblonge Filmtablette, mit beidseitiger Bruchrinne.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen).
- Symptomatische Behandlung akuter Schmerzen bei primärer Dysmenorrhö.
- Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosis sollte je nach Schweregrad der Erkrankung und der Beschwerden des Patienten angepasst werden. Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die maximale Einzeldosis beträgt 400 mg, die maximale Tagesdosis beträgt 1200 mg Dexibuprofen.

Zur individuellen Dosiseinstellung stehen Filmtabletten mit 300 und 400 mg Dexibuprofen zur Verfügung. Die 400 mg Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

Schmerzen und Entzündungen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen
Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 600 bis 900 mg Dexibuprofen pro Tag, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen, z. B. 400 mg zweimal am Tag oder 300 mg zwei- bis dreimal am Tag.

Die Dosis kann für Patienten mit akuten Beschwerden oder bei Exazerbation auf bis zu 1200 mg Dexibuprofen pro Tag erhöht werden.

Schmerzen bei Dysmenorrhö
Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 600 bis 900 mg Dexibuprofen pro Tag, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen,

z. B. 400 mg zweimal am Tag oder 300 mg zwei- bis dreimal am Tag.

Leichte bis mäßig starke Schmerzen
Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Dexibuprofen pro Tag, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen. Wenn eindeutig erforderlich, kann die Tagesdosis bei Patienten mit akuten Zuständen (z. B. bei chirurgischer Entfernung von Zähnen) oder bei Verschlechterung des Zustands vorübergehend auf 1200 mg erhöht werden.

Kinder und Jugendliche
Dexibuprofen wurde bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit wurden nicht belegt, daher wird Dexibuprofen in diesen Altersgruppen nicht empfohlen.

Ältere Patienten
Es ist keine spezielle Anpassung der Dosierung erforderlich. Trotzdem muss aufgrund der erhöhten Prädisposition für gastrointestinale Nebenwirkungen bei älteren Patienten eine individuelle Dosisreduktion und Beurteilung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung
Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollten die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis beginnen und genau überwacht werden.

Nierenfunktionsstörung
Die Anfangsdosis sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung reduziert werden.

Art der Anwendung
Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Im Allgemeinen werden NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) eher mit Nahrung eingenommen, um vor allem bei chronischer Anwendung gastrointestinale Irritationen zu reduzieren. Wenn die Tabletten mit einer Mahlzeit oder kurz danach eingenommen werden, kann der Wirkungseintritt bei einigen Patienten verzögert sein.

4.3 Gegenanzeigen

Dexibuprofen darf nicht angewendet werden bei Patienten:

- mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Dexibuprofen, gegen andere NSAR oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z. B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis, Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme auslösen.
- gastrointestinales Blutungen oder Perforation mit der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR).
- mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei voneinander unabhängige Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen.

- mit bestehendem Morbus Crohn oder bestehender Colitis ulcerosa.
- mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV).
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min).
- mit schwerer Leberfunktionsstörung.
- ab dem sechsten Monat der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 sowie gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Die gleichzeitige Anwendung von Dolomagon mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Gastrointestinale Risiken

Bei älteren Patienten treten bei einer NSAR-Behandlung häufiger Nebenwirkungen auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, unter Umständen mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Unabhängig vom Behandlungszeitraum wurde bei allen NSAR über gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen berichtet, die auch letal ausgehen können, mit oder ohne vorhergehenden auffälligen Symptomen oder Anamnese schwerwiegender gastrointestinaler Vorfälle.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigenden NSAR Dosen, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere bei erschwerender Hämorrhagie oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), Alkoholismus oder älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen. Für diese Patienten sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden, ebenso wie für jene Patienten, die sich einer begleitenden Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko steigern können, unterziehen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Vor allem zu Beginn der Behandlung sollten Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere ältere Patienten, alle abdominalen Symptome (im speziellen gastrointestinale Blutungen) melden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig eine Begleitmedikation erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen kann, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei Patienten, die Dolomagon erhalten, gastrointestinale Blutungen oder Ulzera auftreten, ist die Behandlung sofort abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer Anamnese von gastrointestinalen Erkrankungen

(Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeit

So wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen ohne vorherige Wirkstoff-Exposition, auftreten.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Bronchialasthma (akut oder in der Anamnese), da NSAR bei diesen Patienten Bronchospasmen auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte:

Eine angemessene Überwachung und Behandlung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompenzierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. < 1200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist. Obwohl begrenzte Daten zum arteriellen thrombotischen Risiko von Dexibuprofen vorliegen, kann angenommen werden, dass das Risiko bei Dexibuprofen in hohen Dosen (1200 mg/Tag) jenem im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibuprofen (2400 mg/Tag) ähnlich ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II–III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Dexibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (1200 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Dexibuprofen (1200 mg/Tag) erforderlich sind.

Renale und hepatische Wirkungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten die an Leber- und Nierenerkrankungen leiden; das Risiko für Flüssigkeitsretention, Ödeme und eine Verschlechterung der Nierenfunktion muss in Betracht gezogen werden. Wenn Dexibuprofen bei diesen Patienten angewendet wird, sollte die Dosierung so niedrig wie möglich gehalten werden und die Nierenfunktion sollte regelmäßig überprüft werden.

Wie bei anderen NSAR kann ein Zusammenhang von Dexibuprofen mit Nebenwirkungen im renalen System bestehen, die zu Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis, Papillennekrose, nephrotischem Syndrom

und akutem Nierenversagen führen können (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.5).

Wie alle NSAR kann Dexibuprofen den Plasmaspiegel von Harnstoff und Kreatinin erhöhen.

Wie andere NSAR kann Dexibuprofen eine vorübergehende leichte Erhöhung einiger Leberwerte und einen signifikanten Anstieg der Werte für SGOT und SGPT bewirken. Steigen diese Parameter deutlich an, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2. und 4.3.).

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Analgetika, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Daher sind Kombinationen mit Ibuprofen oder anderen NSAR (einschließlich rezeptfreie Präparate und selektive COX-2 Hemmer) zu vermeiden.

Hautreaktionen

Sehr selten wurde im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie von schwerwiegenden Hautreaktionen, einige davon letal, einschließlich Dermatitis exfoliativa, Steven-Johnson Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es scheint, dass das Risiko für diese Reaktionen am Anfang der Behandlung am höchsten ist, da die Mehrheit der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftritt. Bei ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Dexibuprofen abgesetzt werden.

Blutgerinnung

So wie andere NSAR kann Dexibuprofen die Thrombozytenaggregation reversibel hemmen und die Blutungszeit verlängern. Vorsicht ist daher bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder einer anderen Blutgerinnungsstörung geboten und wenn Dexibuprofen gemeinsam mit oralen Antikoagulantien gegeben wird (siehe Abschnitt 4.5).

Ergebnisse präklinischer Untersuchungen weisen darauf hin, dass der thrombozytenaggregationshemmende Effekt von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Gabe von NSAR wie Dexibuprofen beeinträchtigt sein kann. Diese Interaktion könnte den protektiven kardiovaskulären Effekt verringern. Daher ist bei Indikation einer gleichzeitigen Gabe von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure besondere Vorsicht erforderlich, wenn die Anwendungsdauer über eine Kurzzeitanwendung hinausgeht (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn bei Einnahme wegen akuter Schmerzzustände eine rasche Schmerzlinderung nötig ist, könnten manche Patienten auf Grund der Zeit bis zum Erreichen maximaler Blutspiegel bzw. deren Verlängerung zusammen mit Mahlzeiten einen späteren Wirkeintritt wahrnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Vorsichtshalber sollten Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Dexibuprofen erhal-

ten, regelmäßigen Kontrollen unterzogen werden (Nieren-, Leberfunktion, Blutbild).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses und Mischkollagenosen, da diese Patienten für durch NSAR induzierte Nebenwirkungen im renalen Bereich und im ZNS (einschließlich aseptische Meningitis) prädisponiert sein könnten (siehe Abschnitt 4.8).

NSAR können die Symptome von Infektionskrankheiten verschleiern.

Eine Varizelleninfektion kann in seltenen Ausnahmefällen die Ursache von schwerwiegenden Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen sein. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Daher wird empfohlen die Anwendung von Dexibuprofen beim Vorliegen einer Varizelleninfektion zu vermeiden.

Bei längerem, hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Arzneimittel die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, können die Fertilität reversibel beeinträchtigen und werden daher Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Bei Frauen mit Empfängnischwierigkeiten oder bei laufenden Infertilitätsuntersuchungen sollte ein Absetzen von Dexibuprofen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Informationen basieren auf Erfahrungen mit anderen NSAR. Im Allgemeinen sollten NSAR nur mit Vorsicht mit anderen Arzneimitteln, die das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen, gastrointestinaler Blutungen oder einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion erhöhen können, kombiniert werden.

Nicht empfohlene Kombinationen:

Antikoagulantien: NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Blutgerinnungstests (INR, Blutungszeit) sollten zu Beginn der Behandlung mit Dexibuprofen durchgeführt werden und die Dosis des Antikoagulans sollte wenn nötig angepasst werden.

Methotrexat in Dosen über 15 mg/Woche: Wenn NSAR und Methotrexat innerhalb von 24 Stunden gegeben werden, kann der Plasmaspiegel von Methotrexat durch eine Reduktion der renalen Clearance ansteigen, wodurch das toxische Potential von Methotrexat erhöht werden kann. Daher wird eine gleichzeitige Gabe von Dexibuprofen bei einer hochdosierten Methotrexat-Behandlung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: NSAR können den Plasmaspiegel von Lithium durch eine Verringerung der renalen Ausscheidung erhöhen. Die Kombination wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Sollte eine Kombination notwen-

dig sein, muss eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumspiegels durchgeführt werden. Die Möglichkeit einer Verringerung der Lithium-Dosis sollte in Betracht gezogen werden.

Andere NSAR und Salicylate (Acetylsalicylsäure als Schmerzmittel): Eine gleichzeitige Einnahme mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer ist zu vermeiden, da durch die gleichzeitige Gabe verschiedener NSAR das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Dexibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl keine Daten für Dexibuprofen verfügbar sind, kann angenommen werden, dass eine ähnliche Wechselwirkung zwischen Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen) (bei dem es sich um das pharmakologisch wirksame Enantiomer von Ibuprofen handelt) und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure besteht.

Kombinationen, die eine vorsichtige Anwendung erfordern:

Antihypertensiva:

NSAR können die Wirksamkeit von Betablockern vermindern, möglicherweise durch eine Hemmung der Bildung von vasodilatatorischen Prostaglandinen. Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und ACE-Inhibitoren oder Angiotensin II-Rezeptorantagonisten kann mit einem erhöhten Risiko von akutem Nierenversagen einhergehen, vor allem bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung. Derartige Kombinationen können bei älteren und/oder dehydrierten Patienten über eine direkte Wirkung auf die glomeruläre Filtration zu akutem Nierenversagen führen. Bei Behandlungsbeginn wird daher eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Ferner kann die chronische Verabreichung von NSAR theoretisch den antihypertensiven Effekt von Angiotensin II-Rezeptorantagonisten, so wie von ACE-Inhibitoren bekannt, reduzieren. Daher ist bei Verwendung derartiger Kombinationen Vorsicht geboten und bei Behandlungsbeginn sollte die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden (und Patienten sollten zum Beibehalten einer adäquaten Flüssigkeitsaufnahme angehalten werden).

Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und Aminoglykosid-Antibiotika: Durch die Verminderung der renalen Prostaglandinsynthese kann bei einer kombinierten Behand-

lung mit NSAR die Nephrotoxizität verstärkt werden. Während einer Kombinationstherapie ist die Nierenfunktion streng zu überwachen, insbesondere bei älteren Patienten.

Corticosteroide: Das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen kann verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin: NSAR können die Plasma-Digoxinkonzentration und das Risiko einer Digoxin-Toxizität erhöhen.

Methotrexat in Dosen unter 15 mg/Woche: Dexibuprofen kann den Methotrexat-Spiegel erhöhen. Wenn Dexibuprofen zusammen mit niedrig dosiertem Methotrexat angewendet wird, sollte das Blutbild des Patienten sorgfältig untersucht werden, vor allem in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung. Eine verstärkte Überwachung bei Vorliegen auch von nur leichten Nierenfunktionsstörungen, insbesondere bei älteren Patienten, ist angezeigt ebenso wie Kontrollen der Nierenfunktion, um einem Abnehmen der Methotrexatausscheidung zuvorzukommen.

Phenytoin: Einige NSAR können Phenytoin von Proteinbindungsstellen verdrängen, was möglicherweise zu einem erhöhten Phenytoinspiegel im Serum bzw. einer erhöhten Toxizität führen kann. Obwohl der klinische Nachweis dieser Interaktion begrenzt ist, wird eine Phenytoin-Dosisanpassung empfohlen, basierend auf Phenytoin-Plasmakonzentrationen und/oder beobachteten Anzeichen von Toxizität.

Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin:

Die gleichzeitige Anwendung von CYP2C8 und CYP2C9 induzierenden Mitteln kann die Wirkung von Dexibuprofen verringern.

Thrombozyteninhibitoren und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Thiazide, Thiazid-ähnliche Substanzen, Schleifendiuretika und Kalium-sparende Diuretika:

Eine gleichzeitige Anwendung von NSAR und einem Diuretikum kann das Risiko eines Nierenversagens erhöhen, in Folge einer Verringerung des renalen Blutflusses.

Arzneimittel, die den Kalium-Plasma-spiegel erhöhen:

NSAR können den Kalium-Serumspiegel erhöhen. Daher ist bei einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die ebenso den Kaliumspiegel erhöhen, wie Kalium-sparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Rezeptorantagonisten, Immunsuppressiva (wie Ciclosporin oder Tacrolimus), Trimethoprim und Heparin, Vorsicht geboten und der Kalium-Serumspiegel sollte überprüft werden.

Thrombolytika, Ticlopidin und thrombozytenhemmende Präparate:

Dexibuprofen hemmt die Thrombozytenaggregation über eine Hemmung der Thrombozyten-Cyclooxygenase. Daher ist wegen des Risikos eines erhöhten gerinnungshemmenden Effektes Vorsicht geboten, wenn Dexibuprofen mit Thrombolytika, Ticlopidin und Plättchenhemmern kombiniert wird.

Orale Antidiabetika:

Die kombinierte Anwendung von NSAR und Sulfonylharnstoffen kann Blutzuckerschwankungen hervorrufen, eine entsprechende Kontrolle kann angezeigt sein.

Zidovudin (Azidothymidin, AZT):

Hinweisen zufolge kann bei kombinierter Anwendung von Zidovudin mit NSAR bei Hämophilie-Patienten das Risiko für Hämarthrosen und Hämatome erhöht sein.

Pemetrexed:

Hochdosierte NSAR können die Plasmakonzentration von Pemetrexed erhöhen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sollte die gleichzeitige Anwendung von hohen Dosen von NSAR 2 Tage vor und 2 Tage nach Verabreichung von Pemetrexed vermieden werden.

Alkohol:

Exzessiver Alkoholkonsum während einer NSAR Behandlung kann deren gastrointestinale Nebenwirkungen verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Inhibierung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft bzw. die embryofötale Entwicklung ungünstig beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Missbildungen wurde von weniger als 1% auf mehr als ca. 1,5% erhöht. Das Risiko erhöht sich vermutlich mit der Dosis und der Dauer der Therapie.

Die Gabe von Prostaglandin-Synthesehemmern führte in Tierstudien zu einem erhöhten Prä- und Postimplantationsverlust und zu erhöhter embryofetaler Letalität. Weiterhin wurde bei Tieren, denen in der Phase der Organogenese ein Prostaglandin-Synthesehemmer verabreicht worden ist, eine höhere Rate verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollten NSAR nicht verordnet werden, außer wenn unbedingt erforderlich. Wenn NSAR während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft eingenommen werden, sollte die Dosierung so gering und die Dauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Im dritten Trimester der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnie führen kann;
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - einer möglichen Erhöhung der Blutungszeit, einem thrombozytenaggregationshemmenden Effekt, der auch

bei sehr geringen Dosen auftreten kann,

- einer Hemmung der Wehentätigkeit resultierend in einem verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgang.

Daher ist Dexibuprofen ab dem Beginn des 6. Schwangerschaftsmonats kontraindiziert.

Stillzeit

Ibuprofen wird geringfügig in die Muttermilch ausgeschieden. Bei niedriger Dosierung und kurzer Behandlungsdauer kann weiter gestillt werden.

Fertilität

NSAR können die Fertilität reversibel beeinträchtigen und werden daher bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. (siehe Abschnitt 4.4).

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

Während der Behandlung mit Dexibuprofen kann die Reaktionsfähigkeit des Patienten eingeschränkt sein, wenn Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit und Sehstörungen als Nebenwirkungen auftreten. Dies sollte beachtet werden, wenn Tätigkeiten eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen).

Bei Einzelgaben oder kurzzeitiger Anwendung sind im Allgemeinen keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen nötig.

4.8 Nebenwirkungen

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass das Risiko unerwünschter Wirkungen durch Dexibuprofen mit jenem von razemischem Ibuprofen vergleichbar ist. Am häufigsten treten gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal mit letalem Ausgang, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe 4.4). Klinische Brückenstudien und andere Studien mit einer Dauer von ca. 2 Wochen zeigen bei ca. 8 bis 20 % der Patienten zumeist leichte gastrointestinale Nebenwirkungen und eine viel geringere Häufigkeit in Patientengruppen mit geringem Risiko, z. B. bei Kurzzeitbehandlung oder gelegentlichem Gebrauch.

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10 000 bis < 1/1000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Infektionsbedingte Entzündungen können verstärkt werden (nekrotisierende Faszitis).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die Blutungszeit kann verlängert werden. Selten: Fälle von Blutbildstörungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Panzytopenie, Agranulo-

zytose, aplastische Anämie oder hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Purpura (einschließlich allergische Purpura), Angioödem.

Selten: Anaphylaktische Reaktion.

Sehr selten: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Symptome wie Fieber mit Exanthem, abdominale Schmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anzeichen einer Leberfunktionsstörung und aseptische Meningitis. In den meisten Fällen, in denen aseptische Meningitis mit Ibuprofen beobachtet wurde, lag eine zugrundeliegende Autoimmunerkrankung (wie systemischer Lupus erythematoses oder anderer Kollagen-Erkrankungen) als Risikofaktor vor. Im Falle generalisierter Überempfindlichkeitsreaktionen können Schwellungen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf, Bronchospasmen, Asthma, Tachykardie, Hypotonie und Schock auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angstzustände.

Selten: Psychotische Zustände, Depression, Reizbarkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo.

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Unruhe.

Selten: Desorientiertheit, Verwirrtheit, Agitiertheit.

Sehr selten: Aseptische Meningitis (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Selten: Reversible toxische Amblyopie.

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Selten: Hörstörungen.

Herz- und Gefäßerkrankungen

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4). Obwohl begrenzte Daten zum arteriellen thrombotischen Risiko von Dexibuprofen vorliegen, kann angenommen werden, dass das Risiko bei Dexibuprofen in hohen Dosen (1200 mg/Tag) jenem im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibuprofen (2400 mg/Tag) ähnlich ist.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Dyspepsie, abdominale Schmerzen.

Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen.

Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzera und Blutungen, Gastritis, ulzerative Stomatitis, Melaena.

Selten: Gastrointestinale Perforation, Flatulenz, Obstipation, Ösophagitis, Ösophagusstrikturen, Exazerbation von Divertikulitis, unspezifische hämorrhagische Colitis, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn.

Beim Auftreten gastrointestinaler Blutungen kann es zu Anämie oder Haematemesis kommen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag.

Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus.

Sehr selten: Erythema exsudativum multiforme, epidermale Nekrolyse, systemischer Lupus erythematoses, Alopezie, Photosensitivität, bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, akute toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und allergische Vasculitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis, Bronchospasmus.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Sehr selten: Interstitielle Nephritis, nephritisches Syndrom oder Niereninsuffizienz.

Leber und Gallenerkrankungen

Selten: Leberfunktionsstörungen, Hepatitis und Gelbsucht.

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Müdigkeit.

Flüssigkeitsretention, Patienten mit Hypertonie oder Nierenfunktionsstörung scheinen prädisponiert zu sein.

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

Dexibuprofen besitzt eine geringe akute Toxizität, hohe Einzeldosen von 54 g Ibuprofen (äquivalent zu ca. 27 g Dexibuprofen) wurden überlebt. Die meisten Überdosierungen verliefen asymptomatisch. Symptome können ab Dosen über 80–100 mg/kg Ibuprofen auftreten.

Symptome treten üblicherweise innerhalb von 4 Stunden auf. Hauptsächlich sind dies milde Symptome wie abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Somnolenz, Kopfschmerzen, Nystagmus, Tinnitus und Ataxie. Selten sind mittelschwere oder schwere Symptome wie gastrointestinale Blutungen, Hypotonie, Hypothermie, metabolische Azidose, Krampfanfälle, Nierenfunktionsstörungen, Koma, Atemnotsyndrom beim Erwachsenen und vorübergehende Episoden von Apnoe (bei Kleinkindern nach Einnahme großer Mengen).

Die Behandlung ist symptomatisch, es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Mengen, für die es unwahrscheinlich ist Symptome hervorzurufen (weniger als 50 mg/kg Dexibuprofen), sollten mit Wasser verdünnt werden, um gastrointestinale Störungen zu minimieren. Im Falle einer Einnahme von bedeutenden Mengen sollte Aktivkohle verabreicht werden.

Eine Magenentleerung durch Emesis ist nur innerhalb von 60 Minuten nach der Einnah-

me in Betracht zu ziehen. Eine Magenspülung sollte nur erwogen werden, wenn potentiell lebensbedrohliche Mengen der Substanz eingenommen wurden und die Magenspülung innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt werden kann. Forcierte Diurese, Hämodialyse oder Hämo-perfusion scheinen nicht hilfreich zu sein, da Dexibuprofen stark an Plasmaproteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale antiinflammatorische und antirheumatische Stoffe, Propionsäurederivate
ATC-Code: M01AE14

Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen) ist das pharmakologisch aktive Enantiomer von Ibuprofen, ein nichtselektives NSAR. Es wird angenommen, dass der Wirkmechanismus auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese beruht. Beim Menschen reduziert es Schmerzen, Entzündungen und Fieber und hemmt reversibel die ADP- und kollagenstimulierte Thrombozytenaggregation.

Klinische Brückenstudien zum Vergleich der Wirksamkeit von Ibuprofen und Dexibuprofen bei Osteoarthritis/Arthrose über eine Behandlungsdauer von 15 Tagen, bei Dysmenorrhö, einschließlich Schmerzsymptomatik und bei Zahnschmerzen zeigen zumindest non-inferiorität im empfohlenen 1 : 2 Dosisverhältnis von Dexibuprofen gegenüber racemischem Ibuprofen.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigten, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5). Obwohl keine Daten für Dexibuprofen verfügbar sind, kann angenommen werden, dass eine ähnliche Wechselwirkung zwischen Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen) (bei dem es sich um das pharmakologisch wirksame Enantiomer von Ibuprofen handelt) und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure besteht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Dexibuprofen gut und hauptsächlich im Dünndarm

aufgenommen. Maximale Plasmaspiegel werden ca. 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht, ähnlich wie bei konventionellen Ibuprofen-Präparaten. Allerdings sind Ibuprofen-Präparate erhältlich, bei denen die Resorption im Gastrointestinaltrakt schneller erfolgt, resultierend in Spitzenplasmakonzentrationen bereits innerhalb einer Stunde nach Einnahme (z. B. Ibuprofen-Natrium). Jedoch konnte bis jetzt, weder für Ibuprofen noch für Dexibuprofen, ein direkter Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration und der Zeit bis zum Einsetzen der klinischen Wirkung nachgewiesen werden. Außerdem werden Informationen hinsichtlich der „Zeit bis zum Einsetzen der klinischen Wirksamkeit“ verschiedener Ibuprofenformulierungen als widersprüchlich angesehen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Dexibuprofen beträgt etwa 99 %.

Metabolisierung und Elimination

Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär, eliminiert. Die Halbwertszeit für die Elimination beträgt 1,8–3,5 Stunden.

Nahrungsaufnahme

Die Verabreichung von 400 mg Dexibuprofen mit einer fettreichen Mahlzeit verzögert das Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (von 2,1 Stunden nüchtern auf 2,8 Stunden mit fettreicher Nahrung) und reduziert die maximale Plasmakonzentration (von 20,6 auf 18,1 µg/ml, was klinisch nicht relevant ist), hat aber keinen Einfluss auf das Ausmaß der Resorption.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Aufgrund pharmakokinetischer Studien mit Ibuprofen in Patienten mit Niereninsuffizienz empfiehlt sich bei diesen Patienten eine Reduktion der Dosis. Vorsicht ist auch aufgrund der Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese geboten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Die Ausscheidung von Dexibuprofen ist etwas geringer bei Patienten mit Leberzirrhose.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Brückenstudien zur Toxizität bei einmaliger und mehrmaliger Verabreichung, Reproduktionstoxizität und Mutagenität zeigten, dass das toxikologische Profil von Dexibuprofen mit jenem von Ibuprofen vergleichbar ist, und weisen kein weiteres spezifisches, toxikologisches oder karzinogenes Risiko für den Menschen auf.

Ibuprofen hemmt die Ovulation beim Kaninchen bzw. beeinträchtigt die Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Die Verabreichung von Prostaglandinsynthese-Hemmern, einschließlich Ibuprofen (meist in höheren als den therapeutisch eingesetzten Dosen), bei trächtigen Tieren ergab einen erhöhten Prä- und Postimplantationsverlust, embryo-fötale Letalität und ein erhöhtes Auftreten von Missbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Hypromellose,
Mikrokristalline Cellulose,
Carmellose-Calcium,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Talkum.

Filmüberzug:
Hypromellose,
Titandioxid (E171),
Triacetin,
Talkum,
Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20, 50, 100 Filmtabletten in Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminium.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Gebro Pharma GmbH
Bahnhofbühl 13
6391 Fieberbrunn
Österreich
Tel.-Nr.: (0043) 5354 5300-0
Fax-Nr.: (0043) 5354 5300-710

Mitvertrieb:

Orion Pharma GmbH
Notkestraße 9
22607 Hamburg
Deutschland
Tel.-Nr.: 040/89 96 89-0
Fax-Nr.: 040/89 96 89-96

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dolomagon 300 mg Filmtabletten
Zul.-Nr.: 49603.01.00
Dolomagon 400 mg Filmtabletten
Zul.-Nr.: 49603.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Juli 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt