

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brufen® 600 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 600 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (40 mg / Filmtablette).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer kissenförmige Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- entzündliche rheumatische Erkrankungen wie z.B. chronische Polyarthrit, Morbus Bechterew
- Arthrosen (Reizzustände bei degenerativen Gelenks- und Wirbelsäulenerkrankungen)
- Extraartikulärer Rheumatismus
- nichtrheumatische schwere entzündliche Schmerz- und Schwellungszustände (posttraumatisch, postoperativ) und Fieberzustände

Brufen 600 mg – Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (≥ 40 kg).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll dem Krankheitsbild angepasst sein. Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt. 4.4). Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es soll 4-6 Stunden nicht unterschreiten. Brufen ist auch als 400 mg – Stärke verfügbar.

Erwachsene und Jugendliche über einem Alter von 12 Jahren (mind. 40 kg Körpergewicht):

Ibuprofen wird in Abhängigkeit vom Alter bzw. Körpergewicht dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren liegt zwischen 1.200 und 2.400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis für Erwachsene darf höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

Alter	Einzeldosis (Filmtabletten)	Tagesgesamtdosis (Filmtabletten)
Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	1 (entsprechend 600 mg Ibuprofen)	2-4 (entsprechend 1.200 – 2.400 mg Ibuprofen)

Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren

Für Kinder unter 12 Jahren sind Brufen 600 mg – Filmtabletten nicht geeignet. Für diese Patientengruppe stehen geeignetere Ibuprofen-Darreichungsformen zur Verfügung.

Ältere Personen (über 65 Jahre)

Sofern keine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt, ist eine spezielle Dosisanpassung nicht erforderlich. Insbesondere ältere Patienten sollen aber mit der niedrigsten noch wirksamen Dosis beginnen und wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) besonders sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion soll die Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, so niedrig wie möglich gehalten werden, und die Nierenfunktion soll überwacht werden. Ibuprofen darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion soll die Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, so niedrig wie möglich gehalten werden. Ibuprofen darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Brufen 600 mg - Filmtabletten mit reichlich Flüssigkeit zu oder nach den Mahlzeiten einnehmen. Um einen rascheren Wirkungseintritt zu erzielen, kann die Dosis auf leeren Magen eingenommen werden. Für Patienten mit empfindlichen Magen wird empfohlen, Ibuprofen zu einer Mahlzeit einzunehmen. Um orale Beschwerden und Irritationen des Halses zu vermeiden, müssen die Tabletten im Ganzen geschluckt werden; sie dürfen nicht zerkaut, zerbrochen, zerkleinert oder gelutscht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem) auf Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR).
- Zerebrovaskuläre oder sonstige akute Blutungen
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- Gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene NSAR-Therapie
- Aktive peptische Ulzera oder Blutungen oder wiederkehrende peptische Ulzera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung in der Anamnese)
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml /min)
- Hämatologische Erkrankungen (z.B. Hämatopoesestörungen, hämorrhagische Diathese)
- Letztes Trimester der Gravidität (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder unter 12 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Anwendung von Ibuprofen in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, ist zu vermeiden.

Asthmapatienten sollen vor Anwendung von Ibuprofen ärztlichen Rat einholen (siehe weiter unten).

Ibuprofen kann Anzeichen und Symptome einer Infektion (Fieber, Schmerzen, Schwellungen) maskieren.

Bei Vorliegen folgender Erkrankungen sollte Brufen nur unter strikter Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- Systemischer Lupus erythematodes (SLE) oder anderen Autoimmunerkrankungen.
- Vererbte Störungen des Porphyrinmetabolismus (z.B. akute intermittierende Porphyrrie).
- Im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon.
- In der Stillzeit.

Besondere Vorsicht ist in folgenden Fällen geboten:

- Gastrointestinale Erkrankungen, einschließlich chronischer entzündlicher Darmerkrankungen (ulzerative Colitis, Morbus Crohn)
- Herzinsuffizienz und Hypertonie
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Leberfunktionsstörung
- Störung der Hämatopoese
- Blutgerinnungsstörung
- Allergien, Heuschnupfen, chronische Schwellung der Nasenschleimhaut, Adenoide, chronische obstruktive Atemwegserkrankung und Bronchialasthma, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen besteht. Diese allergischen Reaktionen können sich in Asthma-Attacken (so genanntes analgetisches Asthma), als Quincke Ödem oder Urticaria äußern.
- In der Zeit direkt nach einer größeren chirurgischen Operation.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

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

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit Komplikationen wie 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, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe weiter unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere wenn Sie älter sind, sollten jedes ungewöhnliche abdominale Symptom (insbesondere gastrointestinale Blutungen) melden; dies gilt in besonderem Maße in der Anfangsphase der Therapie.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter der Therapie mit Brufen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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

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).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

Vorsicht ist vor Behandlungsbeginn bei Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mäßig ausgeprägter dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese geboten, da im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Ödeme berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 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.: ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2.400 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 Ibuprofen (2.400 mg/Tag) erforderlich sind.

Bei mit Brufen 600 mg – Filmtabletten behandelten Patienten wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Das Kounis-Syndrom umfasst kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion mit einer Verengung der Koronararterien und kann potenziell zu einem Myokardinfarkt führen.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) und akut generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Ibuprofen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb des ersten Monats auf.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Ibuprofen unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe Abschnitt 4.8). Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizelleninfektion zu vermeiden.

Renale Effekte

Bei Patienten, die zuvor noch keine Nierenerkrankungen erlitten, kann Ibuprofen aufgrund seines Effektes auf die renale Perfusion die Retention von Natrium, Kalium und Flüssigkeit verursachen. Dies kann bei prädisponierten Patienten Ödeme hervorrufen oder sogar zu Herzinsuffizienz oder Hypertonie führen.

Wie bei anderen NSAR, resultierte eine länger dauernde Verabreichung von Ibuprofen bei Tieren in Nierenpapillennekrose und anderen pathologischen Nierenveränderungen. Beim Menschen gab es Berichte von akuter interstitieller Nephritis mit Hämaturie, Proteinurie und gelegentlich einem

nephrotischen Syndrom. Bei Patienten, bei denen Prostaglandine eine kompensatorische Rolle bei der Erhaltung der renalen Perfusion spielen, wurden auch Fälle renaler Toxizität beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Verabreichung von NSAR eine dosisabhängige Verminderung der Prostaglandinsynthese bewirken und sekundär die Nierendurchblutung herabsetzen, was eine manifeste renale Dekompensation auslösen kann. Die Patienten mit dem höchsten Risiko für diese Reaktionen sind diejenigen mit Nierenfunktionsstörung, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, diejenigen, die Diuretika und ACE-Hemmer einnehmen, und ältere Patienten. Absetzen der NSAR-Behandlung führt im Allgemeinen zur Wiedererlangung des Zustandes wie vor der Behandlung.

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen und älteren Personen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten, die an Bronchialasthma leiden oder mit einer Vorgeschichte von Bronchialasthma, chronischer Rhinitis, Sinusitis, Nasenpolypen, Adenoiden oder allergischen Erkrankungen können Bronchospasmen, Urtikaria oder Angioödem ausgelöst werden. Daher werden bei diesen Personen besondere Vorsichtsmaßnahmen empfohlen (Bereitschaft für einen Notfall). Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Substanzen allergische Reaktionen wie etwa Hautreaktionen, Pruritus oder Urtikaria zeigten.

Wie bei anderen NSARs können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auch dann auftreten, wenn das Arzneimittel zuvor noch nicht angewendet wurde. Vorsicht ist angezeigt bei Patienten, bei denen bereits Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen aufgetreten sind, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei Brufen-Einnahme besteht.

Die Patienten sollten entsprechend darüber informiert werden, dass sie bei Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Gesichtsschwellungen, Schwellungen in den Atemwegen (z.B. Kehlkopfschwellung), Luftnot, Asthma, Herzjagen, Hautreaktionen (Erythem, Exanthem, Urtikaria, Juckreiz) und/oder Blutdruckabfall die Einnahme/Anwendung des vermutlichen Auslösers beenden und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

Blutgerinnung

Ibuprofen kann temporär die Thrombozytenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Daher sollten Patienten mit Blutgerinnungsdefekten oder unter einer Therapie mit Antikoagulantien sorgfältig beobachtet werden.

Vorsicht ist geboten vor bzw. nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Aseptische Meningitis

Während der Behandlung mit Ibuprofen wurden Symptome einer aseptischen Meningitis wie zum Beispiel Nackensteife, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Fieber oder Desorientierung beobachtet. Obwohl die Wahrscheinlichkeit eine aseptische Meningitis zu entwickeln bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes und verwandten Bindegewebserkrankungen größer ist, wurde sie auch bei Patienten gemeldet, die nicht unter einer zugrundeliegenden chronischen Erkrankung leiden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Brufen 600 mg - Filmtabletten können Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn Brufen 600 mg - Filmtabletten zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht werden, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Andere Vorsichtsmaßnahmen

Eine länger andauernde Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Wenn diese Situation auftritt oder zu erwarten ist, sollte medizinischer Rat eingeholt werden und die Behandlung abgesetzt werden. Die Diagnose von Kopfschmerzen aufgrund von Arzneimittelmisbrauch sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten, die, trotz (oder wegen) der regelmäßigen Anwendung von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen, häufige oder tägliche Kopfschmerzen haben.

Im Allgemeinen kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzlindernder Wirkstoffe, zu einer permanenten Nierenschädigung mit Risiko für ein Nierenversagen führen. Dieses Risiko kann unter körperlicher Anspannung zusammen mit Salzverlust und Dehydrierung erhöht sein. Daher sollte es vermieden werden.

Strenge Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist auch geboten bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrie), da eine Attacke ausgelöst werden kann.

Im Fall einer Langzeitbehandlung mit Ibuprofen ist eine periodische Überwachung von Leber- und Nierenfunktion als auch der Blutwerte notwendig, insbesondere bei Hochrisikopatienten.

Alkoholkonsum ist zu vermeiden, da er die Nebenwirkungen von NSAR verstärken kann, insbesondere, wenn sie den Gastrointestinaltrakt oder das Zentralnervensystem betreffen.

Patienten unter Behandlung mit Ibuprofen sollten Ihrem Arzt Anzeichen oder Symptome von gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung, Verschwommensehen oder anderen Augenbeschwerden, Hautausschlag, Gewichtszunahme oder Ödemen berichten.

Es gibt einige Hinweise, dass Arzneimittel, die die Synthese von Cyclooxygenase/Prostaglandin hemmen, durch eine Wirkung auf die Ovulation die weibliche Fertilität beeinträchtigen. Dies ist bei Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.6).

Lactoseunverträglichkeit

Eine Filmtablette enthält 40 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Brufen 600 mg - Filmtabletten nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit folgenden Arzneimitteln behandelt werden, da in einigen Fällen Wechselwirkungen berichtet wurden:

Kombination von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktionen:
Andere NSAR, einschließlich selektiver Inhibitoren der Cyclooxygenase-2	Als Ergebnis eines synergistischen Effekts, kann die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöhen. Eine gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen mit anderen NSAR ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Herzglykoside (Digoxin)	NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) verschlechtern und die Plasmawerte von Herzglykosiden erhöhen. Eine Überwachung der Serum-Digoxinwerte wird empfohlen.

Zidovudin	Es gibt Nachweise eines erhöhten Risikos für Hämarthrose und Hämatom bei HIV-positiven Patienten mit Hämophilie, die eine gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin und Ibuprofen erhalten. Es kann ein erhöhtes Risiko für eine Hämatotoxizität während der gleichzeitigen Anwendung von Zidovudin und NSAR bestehen, Bluttests 1–2 Wochen nach Beginn der kombinierten Anwendung werden empfohlen.
Kortikosteroide	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Clopidogrel und Ticlopidin)	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Antikoagulantien	NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin oder Heparin verstärken (siehe Abschnitt 4.4) Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung wird die Überwachung des Koagulationszustandes empfohlen.
Acetylsalicylsäure	Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen 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).
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Lithium	Eine gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Lithium-Präparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Die Überprüfung des Lithiumspiegels ist notwendig.
Ticlopidin	Aufgrund eines Risikos für einen additiven Effekt der Hemmung der Thrombozytenaggregation sollten NSAR nicht mit Ticlopidin kombiniert werden.
Kaliumsparende Diuretika	Eine gleichzeitige Anwendung kann eine Hyperkaliämie verursachen (es wird empfohlen, die Serum-Kaliumwerte zu überprüfen).
Antihypertensiva (Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten)	Diuretika und ACE-Hemmer können die Nephrotoxizität von NSAR steigern. NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmern und Beta-Blockern, vermindern. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers und Angiotensin-II-Antagonisten mit einem

	<p>Cyclooxygenase hemmenden Arzneimittel zu einer weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion und weiter zu einer akuten Niereninsuffizienz führen. Dies ist üblicherweise reversibel. Besonders bei älteren Patienten sollen diese Kombinationen daher nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, ausreichend Flüssigkeit zu trinken, und eine regelmäßige Überwachung der Nierenwerte ist sofort ab Beginn der Behandlung zu beachten. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika oder ACE-Hemmern kann eine Hyperkaliämie verursachen. Sorgfältige Überwachung der Serum-Kaliumwerte ist notwendig.</p>
Methotrexat	<p>NSAR hemmen die tubuläre Sekretion von Methotrexat und bestimmte metabolische Wechselwirkungen können auftreten, die in einer verminderten Clearance von Methotrexat resultieren. Die Verabreichung von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Verabreichung von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Effekte führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von NSAR und hohen Dosen von Methotrexat zu vermeiden. Ebenso sollte das mögliche Risiko für Wechselwirkungen in der Niedrig-Dosis-Behandlung mit Methotrexat beachtet werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. In der Kombinationsbehandlung ist die Nierenfunktion zu überwachen.</p>
Ciclosporin	<p>Das Risiko einer Nierenschädigung durch Ciclosporin wird durch eine gleichzeitige Verabreichung bestimmter NSAR erhöht. Dieser Effekt kann auch für die Kombination von Ciclosporin und Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.</p>
Tacrolimus	<p>Erhöhtes Risiko für eine Nephrotoxizität.</p>
Chinolon- Antibiotika	<p>Daten von Tieren zeigen an, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle in Zusammenhang mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolon-Antibiotika einnehmen, können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen haben.</p>
CYP2C9-Inhibitoren (z.B. Voriconazol oder Fluconazol)	<p>Eine gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen mit CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition zu Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine erhöhte S(+)-Ibuprofen-Exposition um annähernd 80 bis 100 % gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn starke CYP2C9-Inhibitoren gleichzeitig verabreicht werden, insbesondere wenn eine hohe Dosis von Ibuprofen entweder mit Voriconazol oder mit Fluconazol verabreicht wird.</p>
Sulfonylharnstoffe	<p>NSAR können die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen erhöhen. Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung wird die Überwachung der Blut-Glucosewerte empfohlen.</p>

Cholestyramin	Eine gleichzeitige Behandlung mit Cholestyramin und Ibuprofen resultiert in einer länger andauernden und (25%) verminderten Resorption von Ibuprofen. Die Arzneimittel sollten in einem Abstand von mindestens zwei Stunden verabreicht werden.
Aminoglykoside	NSAR können die Elimination von Aminoglykosiden verlangsamen und deren Toxizität erhöhen.
Pflanzenextrakte	<i>Ginkgo biloba</i> kann das Risiko für Blutungen in Zusammenhang mit NSAR erhöhen.
Alkohol	Die Anwendung von Ibuprofen bei Personen mit chronischem Alkoholkonsum (14–20 alkoholische Getränke pro Woche und mehr) ist aufgrund des erhöhten Risikos signifikanter gastrointestinaler Nebenwirkungen, einschließlich Blutungen, zu vermeiden.
Mifepriston	Die Wirkung von Mifepriston kann durch die antiprostaglandinen Eigenschaften von NSAR, einschließlich Acetylsalicylsäure, vermindert werden. Begrenzt vorhandene Hinweise lassen vermuten, dass die gemeinsame Gabe von NSAR am Tag der Prostaglandin-Anwendung keinen ungünstigen Einfluss auf die Wirkung von Mifepriston oder Prostaglandin auf die Zervixreifung oder die uterine Kontraktilität hat, und die klinische Wirksamkeit eines medizinischen Schwangerschaftsabbruchs nicht reduziert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die Anwendung von Ibuprofen kann die Fertilität beeinträchtigen und ist bei Frauen, die schwanger werden wollen, nicht zu empfehlen. Bei Frauen, die Probleme haben schwanger zu werden oder die sich einer Untersuchung bezüglich Infertilität unterziehen, sollte ein Absetzen von Ibuprofen in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Brufen 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 Brufen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Brufen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Brufen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine

pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions in Betracht gezogen werden. Brufen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

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

Exposition der Mutter und des Neugeborenen am Ende der Schwangerschaft kann zu Folgendem führen:

- Einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit, einem thrombozytenaggregations-hemmenden Effekt, der sogar bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der uterinen Kontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges;

Infolgedessen ist Brufen während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert.

Geburtsvorgang und Entbindung:

Die Anwendung von Ibuprofen wird nicht empfohlen, da es aufgrund des verzögerten Geburtsvorganges zu höherer Blutungstendenz bei Mutter und Neugeborenem kommen kann.

Stillzeit

Die Anwendung von Ibuprofen wird während der Stillzeit nicht empfohlen. 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 kurzzeitiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

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

Im Allgemeinen hat Ibuprofen keine Nebenwirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen. Da jedoch bei hohen Dosen Nebenwirkungen wie Fatigue, Somnolenz, Vertigo (häufig berichtet) und visuelle Störungen (gelegentlich berichtet) auftreten können, kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen in Einzelfällen beeinträchtigt sein. Dieser Effekt wird durch gleichzeitigen Alkoholkonsum verstärkt.

4.8 Nebenwirkungen

Das zu Ibuprofen berichtete Nebenwirkungsprofil ist ähnlich mit jenem anderer NSAR.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal mit tödlichem Ausgang, können insbesondere bei älteren Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, 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 eine Gastritis beobachtet.

Die Nebenwirkungen sind meistens dosisabhängig. Besonders das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

- Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet. Diese können sich äußern in:

- a) nicht-spezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie

- b) Reaktionen der Atmungsorgane, die Asthma, Verschlimmerung eines Asthmas, Bronchospasmen oder Dyspnoe umfassen
- c) Bestimmte Hautreaktionen einschließlich Exanthem verschiedener Arten, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Angioödem und sehr selten Erythema multiforme und Blasendermatosen (einschließlich Stevens Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse)

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Exazerbation von Entzündungen aufgrund von Infektionen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) wurde im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung beschrieben. Wenn Anzeichen einer Infektion auftreten oder wenn sich diese während der Brufen-Behandlung verschlechtern, ist Patienten anzuraten, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

In Ausnahmefällen können während einer Varizellen-Infektion schwere Hautentzündungen und Weichteilkomplikationen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

- Herz- und Gefäßerkrankungen

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben 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)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Rhinitis
	Selten	Aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Störungen der Blutbildung (Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, aplastische und hämolytische Anämie) Die ersten Symptome oder Anzeichen können einschließen: Fieber, Halsweh, oberflächliche Ulzera im Mund, grippeähnliche Symptome, schwere Erschöpfung, unerklärliche Blutung und blaue Flecken
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Pruritus, Purpura und Exantheme als auch Asthmaanfälle (manchmal mit Hypotonie)
	Selten	Lupus erythematodes-Syndrom; Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Die Symptome können einschließen: Gesichtsoedeme, Schwellungen der Zunge, Schwellung des Kehlkopfes mit Verengung der Atemwege, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum lebensbedrohlichen Schock.
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst
	Selten	Depressionen, Verwirrtheit, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Insomnie, Agitation, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Parästhesie
	Selten	Optische Neuritis
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehschwäche
	Selten	Toxische Sehnervenerkrankung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Hörschädigung
	Sehr selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt. Akutes Lungenödem, Ödeme
	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Asthma, Bronchospasmen, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Dyspepsie, Diarrhöe, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz, Verstopfung, Teerstuhl, Hämatemesis, gastrointestinale Blutungen
	Gelegentlich	Gastritis, Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Ulzeration im Mund, gastrointestinale Perforation
	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, intestinale Strikturen
	Nicht bekannt	Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Gelbsucht, Leberfunktionsstörung
	Selten	Leberschädigung
	Sehr selten	Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Rash
	Gelegentlich	Urticaria, Pruritus, Purpura, Angioödem, photosensitive Reaktionen
	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse)
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom und Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Nierenpapillennekrose (speziell bei langzeitiger Anwendung assoziiert mit erhöhtem Serumharnstoff)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit
	Selten	Ödeme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Toxizität

Anzeichen und Symptome einer Toxizität wurden bei Kindern und Erwachsenen im Allgemeinen bei Dosen unter 100mg/kg nicht beobachtet. Jedoch können in einigen Fällen unterstützende Maßnahmen erforderlich sein. Bei Kindern wurden Anzeichen und Symptome einer Toxizität erst bei einer Einnahme von 400 mg/kg oder darüber beobachtet.

Symptome einer Überdosierung

Die meisten Patienten, die klinisch wesentliche Mengen von NSAR eingenommen haben, entwickeln Nebenwirkungen nach ca. 4-6 Stunden. Diese schließen ein: Nausea, Erbrechen, epigastrische Schmerzen oder seltener Diarrhöe. Tinnitus, Kopfschmerzen, Schwindel, Vertigo und gastrointestinale Blutungen können auch auftreten. Bei ernsteren Vergiftungen sind Toxizitätseffekte im Zentralnervensystem erkennbar, die sich als Benommenheit, gelegentlich Erregtheit und Desorientierung oder Koma manifestieren. Gelegentlich entwickeln Patienten Krampfanfälle. Kinder können auch myoklonische Krämpfe erleiden. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten und die Prothrombinzeit/INR kann verlängert sein, wahrscheinlich aufgrund der Effekte von Gerinnungsfaktoren. Akutes Nierenversagen, Leberschädigung, Hypotonie, Atemdepression und Zyanose können auftreten. Bei längerer Einnahme höherer als der empfohlenen Dosen oder bei Überdosierung kann es zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie kommen. Eine Verschlimmerung von Asthma ist bei Asthmatikern möglich.

Hohe Überdosierungen werden im Allgemeinen gut überstanden, wenn keine anderen Arzneimittel eingenommen wurden.

Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar.

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein und bis zur Stabilität das Freihalten der Atemwege und die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen einschließen. Eine Magenentleerung oder orale Verabreichung von Aktivkohle ist indiziert, wenn der Patient innerhalb von einer Stunde nach Aufnahme von mehr als 400 mg pro kg Körpergewicht untersucht wird. Wenn Brufen bereits resorbiert wurde, sollten alkalische Substanzen verabreicht werden, um die Exkretion des sauren Ibuprofens im Urin zu fördern. Wenn Krampfanfälle häufig sind oder länger andauern, sollten sie mit intravenös verabreichtem Diazepam oder Lorazepam behandelt werden. Andere Maßnahmen können durch den klinischen Zustand des Patienten angezeigt sein. Bronchodilatoren sollten gegen Asthma gegeben werden.

Die Nieren- und Leberfunktion sind engmaschig zu überwachen.

Die Patienten sind für mindestens vier Stunden nach Aufnahme möglicherweise toxischer Mengen zu beobachten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate, Ibuprofen

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSAR) mit schmerzstillenden, entzündungshemmenden und fiebersenkenden Eigenschaften.

Ibuprofen übt durch Hemmung der Aktivität der Cyclooxygenase eine hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese aus. Diese Eigenschaften von Ibuprofen bewirken eine symptomatische Verminderung von Schmerzen, die möglicherweise durch Entzündungen verursacht oder mit diesen verbunden sind, Schwellungen und Fieber.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist diese Wirkung nicht relevant. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, dekompensierter Herz- oder Leberinsuffizienz sowie bei verändertem Plasmavolumen kann die Hemmung der Prostaglandinsynthese zu akuter Niereninsuffizienz, Ödemen oder Herzversagen führen (siehe auch Abschnitt 4.3).

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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ibuprofen wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, mit einer Bioverfügbarkeit von 80 – 90 %. Spitzen-Serumkonzentrationen traten im Median 1,7 Stunden nach Verabreichung von Ibuprofen in nüchternem Zustand auf. Wenn es zusammen mit Nahrung verabreicht wurde, waren die Spitzen-Serumkonzentrationen um 34% geringer und wurden annähernd 2 Stunden später erreicht als bei Einnahme auf nüchternen Magen. Nahrung beeinträchtigt nicht wesentlich die Gesamt-Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Ibuprofen ist extensiv (zu 99%) an Plasmaproteine gebunden. Bei Erwachsenen hat Ibuprofen ein geringes Verteilungsvolumen von etwa 0,12 – 0,2 l/kg.

Biotransformation

Ibuprofen wird in der Leber durch das Enzym P450, vorzugsweise CYP2C9, rasch zu zwei primär inaktiven Metaboliten, 2-Hydroxyibuprofen und 3-Carboxyibuprofen metabolisiert. Nach oraler Aufnahme des Arzneimittels können weniger als 90 % einer oralen Dosis von Ibuprofen im Urin oxidativen Metaboliten und deren Glucuronsäure-Konjugaten zugeordnet werden. Eine sehr geringe Menge an Ibuprofen wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt sowohl rasch als auch vollständig. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt annähernd 2 Stunden. Die Exkretion von Ibuprofen ist 24 Stunden nach der letzten Dosis-Einnahme nahezu vollständig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Unter der Voraussetzung, dass keine Einschränkung der Nierenfunktion vorhanden ist, bestehen nur geringe, klinisch insignifikante Unterschiede im pharmakokinetischen Profil und der Ausscheidung über den Urin zwischen jungen und älteren Patienten.

Kinder

Die systemische Exposition zu Ibuprofen nach an das Gewicht angepasster therapeutischer Dosierung (5 mg/kg bis 10 mg/kg Körpergewicht) bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder darüber scheint ähnlich der bei Erwachsenen zu sein.

Kinder im Alter von 3 Monaten bis 2,5 Jahren schienen ein höheres Verteilungsvolumen (l/kg) und eine höhere Clearance (l/kg/h) von Ibuprofen zu haben als Kinder im Alter > 2,5 bis 12 Jahren.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion wurden erhöhte Werte von ungebundenem (S)-Ibuprofen, größere Werte der Fläche unter der Kurve (AUC) für (S)-Ibuprofen und größere Werte der enantiomeren AUC (S/R)-Verhältnisse als bei gesunden Kontrollen berichtet.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung, die Dialyse erhielten, betrug die mittlere freie Fraktion an Ibuprofen etwa 3 % verglichen mit etwa 1 % bei gesunden Freiwilligen. Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion kann in einer Akkumulation der Metaboliten von Ibuprofen resultieren. Die Signifikanz dieses Effekts ist nicht bekannt. Die Metaboliten können durch Hämodialyse entfernt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Einschränkung der Leberfunktion

Eine alkoholbedingte Lebererkrankung mit leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion ergab keine wesentlich veränderten pharmakokinetischen Parameter.

Bei Patienten mit Leberzirrhose mit mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh-Klassifikation 6–10), die mit racemischem Ibuprofen behandelt wurden, wurde eine durchschnittliche 2-fache Verlängerung der Halbwertszeit beobachtet und das enantiomere AUC-Verhältnis (S/R) war signifikant geringer als das von gesunden Kontrollen. Dies weist auf eine Einschränkung der metabolischen Inversion von (R)-Ibuprofen zu dem aktiven (S)-Enantiomer hin (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Ibuprofen im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Vergiftungssymptome siehe Überdosierung.

Chronische Toxizität

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. Die ulzerogene Wirkung trat bei Mäusen erst mit 300 mg/kg, bei Ratten mit 180 mg/kg und beim Hund dagegen schon mit 8 mg/kg auf.

Mutagenes und kanzerogenes Potential

In vitro- und in vivo-Untersuchungen (Bakterien, Humanlymphozyten) zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf mutagene Wirkungen des Ibuprofens. In Studien zur Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte des Ibuprofens gefunden.

Reproduktionstoxikologie

Ibuprofen hemmt die Ovulation bei Ratten und beeinträchtigt die Implantation bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen-, Ratte-, Mausarten). In Studien zur Reproduktion an Ratten und Kaninchen passierte Ibuprofen die Plazenta. Bei Verwendung von für die Mutter toxischen Dosen traten Fehlbildungen (Ventrikelseptumdefekte) häufiger auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug: Hypromellose, Talkum und Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium- oder PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung zu 30 und 50 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viartis Austria GmbH
1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18151

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Januar 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.