ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nureflex 20 mg/ml orale Suspension für Kinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 100 mg Ibuprofen.
1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg Ibuprofen (entsprechend 2 %).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Maltitol-Lösung 2,226 g/ 5 ml
Natrium 9,08 mg/ 5 ml
Weizenstärke 11 mg / 5 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weißliche, sirup-artige Suspension mit Orangengeschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von
- leichten bis mäßig starken Schmerzen
- Fieber

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Schmerzerleichterung und Behandlung von Fieber

Dosierung
Die zu verabreichende Dosis von Ibuprofen ist abhängig vom Alter und Körpergewicht des Kindes.
Für Kinder von 3 Monaten bis 12 Jahren beträgt die empfohlene Tagesdosis 20-30 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 3 – 4 Einzelgaben.

Zur genauen Dosierung liegt der Packung entweder ein zweiseitig verwendbarer Messlöffel mit einem großen und einem kleinen Löffel (der große Löffel entspricht 5 ml Nureflex, der kleine Löffel entspricht 2,5 ml Nureflex) oder eine graduierte orale Dosierspritze bei.

Alter	Körpergewicht	Dosierung
Kinder von 3 bis 6 Monaten	ca. 5 – 7,6 kg	3 x täglich 2,5 ml (entsprechend 150 mg Ibuprofen/Tag)
Kinder von 6 bis 12 Monaten	ca. 7,7 - 9 kg	3 bis 4 x täglich 2,5 ml (entsprechend 150 – 200 mg Ibuprofen/Tag)
Kinder von 1 bis 3 Jahren	ca. 10 – 15 kg	3 x täglich 5 ml (entsprechend 300 mg Ibuprofen/Tag)
Kinder von 4 bis 6 Jahren	ca. 16 – 20 kg	3 x täglich 7,5 ml (entsprechend 450 mg Ibuprofen/Tag)
Kinder von 7 bis 9 Jahren	ca. 21 – 29 kg	3 x täglich 10 ml (entsprechend 600 mg Ibuprofen/Tag)
Kinder von 10 bis 12 Jahren	ca. 30 – 40 kg	3 x täglich 15 ml (entsprechend 900 mg Ibuprofen/Tag)

Kleinkinder von 3 bis 5 Monaten mit einem Gewicht von mehr als 5 kg:
Bei Kleinkindern im Alter von 3 – 5 Monaten sollte ärztlicher Rat eingeholt werden, wenn sich die Symptome verschlimmern oder spätestens nach 24 Stunden, wenn die Symptome andauern.

Kinder von 6 Monaten bis 12 Jahren:
Falls bei Kindern im Alter ab 6 Monaten die Anwendung dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

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 4.4).

Spezielle Patientengruppen:

Nierenfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3.).

Leberfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3.).

Kinder:
Säuglinge mit einem Alter unter 3 Monaten oder einem Körpergewicht weniger als 5 kg dürfen Nureflex – orale Suspension für Kinder nicht einnehmen, weil es für die Anwendung in dieser Altersgruppe zu wenig verfügbare Informationen gibt die die Anwendung rechtfertigen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen
Die Flasche ist vor Gebrauch kräftig zu schütteln. Für Patienten mit einem empfindlichen Magen empfiehlt es sich, Nureflex während einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Nureflex orale Suspension für Kinder ist kontraindiziert
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese (z.B.: Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem, oder Urtikaria) im Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika.
- bei Patienten mit ungeklärten Blutgerinnungsstörungen.
- bei Patienten mit cerebrovaskuläre oder anderen aktiven Blutungen.
- im letzten Trimenon der Schwangerschaft (siehe 4.6).
- bei Patienten, die gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) haben.
- bei Patienten mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, schwerer Niereninsuffizienz oder schwerer Herzinsuffizienz.
- bei Patienten mit schwerer Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Durchfall oder zu geringer Flüssigkeitsaufnahme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Ältere Personen: Bei älteren Patienten kommt es zu einem erhöhten Auftreten von NSAR-Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforation, die tödlich verlaufen können. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko bei den Folgeerscheinungen von Nebenwirkungen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit:
- systemischem Lupus erythematodes oder Mischkollagenosen, wegen des erhöhten Risikos einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).
- erblichen Störungen des Porphyrin-Metabolismus (z.B. akute intermittierende Porphyrie).
- Magen-Darm-Beschwerden und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) (siehe Abschnitt 4.8).
- Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da im Zusammenhang mit NSAR-Therapie das Auftreten von Flüssigkeitsretention und Ödemen berichtet wurde.
- Nierenfunktionsstörungen, da sie sich verschlechtern können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).
- hepatischer Dysfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.
- Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, da dann ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen besteht. Diese können als Asthmaanfälle (sogenanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria auftreten.
- allergischen Reaktionen auf andere Substanzen in der Anamnese, da ein erhöhtes Risiko besteht, auch auf Nureflex allergisch zu reagieren.

Bei Kindern unter 3 Monaten darf Nureflex nicht angewendet werden, da keine Daten zur Dosierung und sicheren Anwendung in den ersten Lebensmonaten vorliegen.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen
Nureflex kann 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 Nureflex zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Andere NSAR:

Die Anwendung von Nureflex in Kombination mit anderen NSAR einschließlich selektiver Cyclooxigenase-2 Hemmer muss vermieden werden.

Gastrointestinale Sicherheit:
Gastrointestinale Blutungen, Ulzera 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 den Komplikationen Blutung oder Perforation (s. Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten müssen 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 (s. Abschnitt 4.5), muss eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (s. unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, müssen 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 Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (s. Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Nureflex zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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

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 akute 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, muss Ibuprofen unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

In Ausnahmefällen kann eine Varizelleninfektion ernsthafte Komplikationen bei Haut- und Weichteilinfektionen auslösen. Nureflex soll während einer Varizelleninfektion nicht verwendet werden.

Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte:

Vorsicht (Besprechung mit Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn der Therapie bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese geboten, da Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei einer hohen Dosis (2400 mg/Tag) und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Daten aus epidemiologischen Studien zeigen jedoch nicht, dass niedrigere Dosierungen von Ibuprofen (wie z.B.: ≤1200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, verbunden ist.

Bei mit Nureflex 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.

Atemwege: Ein Bronchospasmus kann bei Patienten ausgelöst werden, die unter Asthma bronchiale oder einer allergischen Erkrankung leiden oder litten.

Andere Bemerkungen: Sehr selten wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B.: anaphylaktischer Schock) beobachtet. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Einnahme/Anwendung muss eine Nureflex-Therapie abgebrochen werden. Fachpersonal muss den Symptomen entsprechende medizinische Maßnahmen ergreifen.

Ibuprofen, der Wirkstoff von 20 mg/ml orale Suspension für Kinder, kann vorrübergehend die Funktion der Blutplättchen unterdrücken (Thrombozytenaggregation). Deshalb wird empfohlen, Patienten mit Gerinnungsstörungen sorgfältig zu überwachen.

Während einer längeren Anwendung von Nureflex ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei einer längeren Einnahme jeder Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen können diese schlimmer machen. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Bei Patienten, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Kopfschmerzmitteln häufig oder täglich Kopfschmerzen haben, sollte die Diagnose Analgetikakopfschmerz in Betracht gezogen werden.
Gleichzeitiger Konsum von Alkohol kann bei Einnahme von NSAR die vom Wirkstoff hervorgerufenen Nebenwirkungen verstärken, insbesondere im Magen-Darm-Trakt oder im Zentralnervensystem.

Nieren: Im Allgemeinen kann der gewohnheitsmäßige Gebrauch von Analgetika, insbesondere die Kombination verschiedener analgetischer Wirkstoffe zu bleibenden Nierenschäden mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Kinder und Jugendliche: Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Kindern und Jugendlichen.

Produktspezifische Warnhinweise:
Dieses Arzneimittel enthält Maltitol-Lösung. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Aufgrund des Gehaltes an Maltitol-Lösung kann dieses Arzneimittel eine leicht laxierende Wirkung haben.

Der Kalorienwert beträgt 2,3 kcal/g Maltitol.

Dieses Arzneimittel enthält 9,08 mg Natrium pro 5 ml. Dies entspricht 0.45% der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gemeinsame Gabe von Ibuprofen zusammen mit den folgenden Stoffen sollte vermieden werden:

Acetylsalicylsäure (ASS), außer niedrig-dosierte ASS wurde von einem Arzt entsprechend den klinischen Standards empfohlen, da das Risiko von Nebenwirkungen erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Andere NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von 2 oder mehr NSAR sollte vermieden werden, da hierdurch das Risiko von Nebenwirkungen erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Experimentelle Daten lassen vermuten, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Gabe die Thrombozytenaggregation von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure 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).

Bei der Kombination mit folgenden Arzneimitteln ist Ibuprofen (wie andere NSAR) mit Vorsicht anzuwenden

Phenytoin:
Die gleichzeitige Anwendung von Nureflex mit Phenytoinpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Phenytoinspiegel ist in der Regel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (maximal 4 Tage) nicht erforderlich.

Antihypertonika (ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten) und Diuretika:
NSAR können die Wirkung dieser Arzneimittel abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörungen) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass 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 adäquat hydriert sein und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Diuretika können das Risiko einer Nephrotoxizität von NSAR erhöhen.

Herzglykoside wie z.B. Digoxin: NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlechtern, die glomeruläre Filtrationsrate verringern und den Glykosid-Plasmaspiegel erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Nureflex mit Digoxin-Zubereitungen kann deren Plasmaspiegel erhöhen. Eine Überprüfung des Serum-Digoxins ist in der Regel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (max. 4 Tage) nicht erforderlich.

Lithium: Es gibt Hinweise auf einen potenziellen Anstieg des Plasmaspiegels von Lithium. Eine Überprüfung des Serum-Lithiums ist in der Regel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (max. 4 Tage) nicht erforderlich.

Probenecid und Sulfinpyrazon: Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.

Kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Gabe von Nureflex und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (eine Überprüfung des Serum-Kaliums wird empfohlen).

Methotrexat:
Es gibt Hinweise auf einen potenziellen Anstieg des Plasmaspiegels von Methotrexat. Die Anwendung von Nureflex innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Anwendung von Methotrexat kann zu erhöhten Methotrexat -Konzentrationen und damit zu einem Anstieg seiner Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Sulfonylharnstoffe: Klinische Untersuchungen zeigten Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen). Obwohl bisher keine Interaktionen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen beschrieben wurden, wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Bestimmung des Blutzuckers als Vorsichtsmaßnahme empfohlen.

Chinolon-Antibiotika: Daten aus Tierversuchen weisen darauf hin, dass NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko von Krämpfen erhöhen kann. Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, haben möglicherweise ein größeres Risiko zur Ausbildung von Krämpfen.

CYP2C9-Inhibitoren: Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um ungefähr 80 – 100 % erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gefunden. Eine Reduktion der Ibuprofendosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Inhibitoren verabreicht werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol eingenommen werden.

Corticosteroide:
erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Antikoagulanzien:
NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs):
Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Tacrolimus:
Möglicherweise erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Tacrolimus.

Ciclosporin:
Erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität.

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

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 Gastoschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.
Das absolute Risiko für kardiale Missbildungen wurde von weniger als 1 % auf ca. 1,5 % erhöht.

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 lnzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Ibuprofen 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 Ibuprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons 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 und zweiten Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Ibuprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Ibuprofen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertension);
- Nierenfunktionsstörungen, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann (siehe oben);

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 verzögerten oder verlängerten Geburtsvorgang.

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert.

Stillzeit:
Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bis jetzt sind für Säuglinge keine Nebenwirkungen bekannt, sodass für eine kurzzeitige Behandlung von Schmerzen und Fieber mit der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht notwendig sein wird.

Fertilität:
Es besteht der Verdacht, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, durch Wirkung auf die Ovulation eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität verursachen können. Diese ist nach dem Absetzen der Therapie reversibel.

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

Bei kurzzeitiger Anwendung hat Nureflex keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter 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.

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

Die unten aufgezählten, mit Ibuprofen verbundenen Nebenwirkungen wurden nach Systemorganklassen und Häufigkeiten sortiert. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art. Nebenwirkungen sind meistens dosisabhängig. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Patienten, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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 thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

Wenn während der Einnahme von Nureflex 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.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Der Patient ist anzuweisen, bei Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion umgehend den Arzt zu informieren und Nureflex nicht mehr einzunehmen. Beim Auftreten dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

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

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis). In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Hämatopoetische Störungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen sind: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, schwere Erschöpfung, Nasen- und Hautblutungen und blaue Flecken. In diesen Fällen sollte dem Patienten geraten werden, das Arzneimittel abzusetzen, jede Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu unterlassen und einen Arzt aufzusuchen.
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Psychotische Reaktionen, Depressionen
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen bestehend aus[1]
	Gelegentlich	Urtikaria und Pruritus
	Sehr selten	Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als Gesichtsödem, Zungenschwellung, Kehlkopfschwellung, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall (Anaphylaxis, Angioödem oder schwerer Schock). Verschlechterung von Asthma
	Nicht bekannt	Reaktionen der Atemwege (Asthma, Bronchospasmen oder Dyspnoe)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit
	Sehr selten	Aseptische Meningitis[2]
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr selten	Herzinsuffizienz, Palpitationen, Ödeme, Herzinfarkt
	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie, Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden wie Abdominalschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Sodbrennen, Erbrechen und geringfügige Blutverluste im Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.
	Gelegentlich	Gastrointestinale Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, ulzerative Stomatitis, Verschlechterung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis
	Sehr selten	Ösophagitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragma-artigen Strikturen, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Unterschiedliche Hautausschläge
	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Alopezie
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut können außerdem selten auftreten
	Sehr selten	Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann.
Untersuchungen	Selten	Erniedrigte Hämoglobinspiegel

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

[1] Bei Behandlung mit Ibuprofen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Diese können umfassen (a) nicht-spezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxis, (b) Auswirkungen auf die Atemwege wie Asthma, Verschlechterung von Asthma, Bronchospasmen, Dyspnoe, oder (c) verschiedene Hauterscheinungen, einschließlich unterschiedlicher Arten von Ausschlägen, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Angioödem und seltener exfoliativer und bullöser Dermatosen (einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme)

[2] Der pathogene Mechanismus der medikamenteninduzierten aseptischen Meningitis ist noch nicht völlig verstanden. Die für NSAR verfügbaren Daten weisen jedoch auf eine Immunreaktion hin (zeitlicher Zusammenhang mit der Einnahme, Verschwinden der Symptome nach Absetzen). Interessanterweise wurden vereinzelt Symptome einer aseptischen Meningitis (wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstrübung während einer Behandlung mit Ibuprofen bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (wie systemischer Lupus erythematodes oder Mischkollagenosen) beobachtet.

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

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

Bei Kindern kann die Einnahme von mehr als 400 mg/kg Symptome hervorrufen. Bei Erwachsenen ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung weniger eindeutig. Die Halbwertszeit bei Überdosierung beträgt 1,5 bis 3 Stunden.

a) Symptome einer Überdosierung:
Die meisten Patienten, die klinisch relevante Mengen von NSAR eingenommen haben, werden nicht mehr als Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen oder seltener Diarrhoe bekommen. Ebenso möglich sind Nystagmus, verschwommene Sicht, Tinnitus, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutungen. Bei schwereren Vergiftungen zeigt sich die Toxizität im Zentralnervensystem. Sie präsentiert sich als Vertigo, Schwindelgefühl, Benommenheit, gelegentlich Agitiertheit, Desorientierung, Bewusstlosigkeit oder Koma. Manchmal entwickeln Patienten Krämpfe. Eine längere Anwendung in höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Hyperthermie und Hyperkaliämie können auftreten und die Prothrombinzeit (INR) kann, wahrscheinlich wegen der Wechselwirkung mit zirkulierenden Gerinnungsfaktoren, verlängert sein. Akutes Nierenversagen, Leberschäden, Blutdruckabfall, respiratorische Depression und Zyanose können auftreten. Bei Asthmatikern ist eine Verschlechterung von Asthma möglich. Nystagmus, verschwommene Sicht und Bewusstlosigkeit.

b) Therapiemaßnahmen:
Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar.
Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein und die Freihaltung der Atemwege sowie Überwachung der Herz- und Vitalfunktion bis zur Stabilisierung umfassen. Innerhalb einer Stunde nach Einnahme einer möglicherweise toxischen Menge kann die orale Verabreichung von Aktivkohle oder eine Magenspülung erwogen werden, falls der Patient ansprechbar ist. Wurde Ibuprofen bereits resorbiert, können alkalische Substanzen gegeben werden um die Ausscheidung von Ibuprofen als Säure im Urin zu erhöhen. Häufige oder langanhaltende Krämpfe sollten mit intravenösen Diazepam oder Lorazepam behandelt werden.

Bei Asthmaanfällen sind Bronchodilatatoren zu geben. Vergiftungszentralen können nach medizinischem Rat gefragt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäure-Derivate

ATC Code: M01AE01
Ibuprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAR), das in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen seine Wirkung durch Hemmung der Prostaglandinsynthese gezeigt hat. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die Plättchenaggregation.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozyten-Aggregation hemmen kann, wenn sie gleichzeitig angewendet werden. In einer Studie, in der eine Einzeldosis von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder 30 Minuten nach der Gabe einer rasch freisetzenden Acetylsalicylsäure (81 mg) eingenommen wurde, wurde ein verringerter Effekt von ASS auf die Bildung von Thromboxanen oder die Thrombozyten-Aggregation beobachtet. Die limitierte Datenlage und die Unsicherheit betreffend die Extrapolation der *ex vivo* Daten auf die klinische Situation bedeuten, dass keine gesicherte Aussage für den regelmäßigen Gebrauch von Ibuprofen gemacht werden kann und kein klinisch relevanter Effekt für den gelegentlichen Gebrauch von Ibuprofen zu erwarten ist.

Klinische Studien, insbesondere mit Kindern, wurden durchgeführt in Schmerzmodellen wie Schmerzen nach zahnärztlichen Eingriffen, Otitis media, Halsschmerzen, Kopfschmerzen/Migräne, postoperative Schmerzen und Analgesie, sowie Schmerzen aufgrund von Weichteilverletzungen.

Klinische Studien wurden auch an Kindern mit Fieber durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine speziellen pharmakokinetische Studien an Kindern wurden nicht durchgeführt. Literaturangaben bestätigen, dass Absorption, Metabolismus und Ausscheidung von Ibuprofen bei Kindern in gleicher Weise wie bei Erwachsenen erfolgen.

Nach oraler Gabe wird Ibuprofen zum Teil im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung, Konjugation) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten vollständig, hauptsächlich renal (90 %) sowie biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit bei Gesunden sowie bei Patienten, die an Leber- und Nierenerkrankungen leiden beträgt 1,8 – 3,5 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist etwa 99 %.

Maximale Plasmaspiegel nach oraler Gabe einer sofort freisetzenden Arzneiform werden nach 1 – 2 Stunden erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich im Tierversuch vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen des Ibuprofens. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte des Ibuprofens gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation

beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Verabreichung von für das Muttertier toxischen Dosierungen, trat eine erhöhte Inzidenz von Missbildungen (ventrikuläre Septumdefekte) bei den Nachkommen von Ratten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80
Glycerol
Maltitol-Lösung
Xanthangummi
Saccharin-Natrium
Citronensäure
Natriumcitrat
Natriumchlorid
Orangenaroma
Domiphenbromid
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre

Nach dem 1. Öffnen: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune PET-Flasche mit kindersicherem Verschluss aus Polypropylen mit Polyethylen-Dichtung.

Packungsgrößen:
Originalpackungen mit 100 ml und 150 ml Suspension zum Einnehmen.
Packung mit 100 ml Suspension zum Einnehmen auch als „Klinikpackung“.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Dosierhilfe:
Entweder:
Ein doppelseitiger Löffel mit einem großen Löffel für 5 ml und einem kleinen Löffel für 2,5 ml.
Oder:
Eine 5 ml orale Dosierspritze, mit der Skalierung 1; 2; 2,5; 3; 4 und 5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Gebrauch sicherstellen, dass die Dosierspritze vor dem nächsten Gebrauch entleert, sorgfältig gewaschen und getrocknet ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Reckitt Benckiser Deutschland GmbH
Darwinstrasse 2 - 4
69115 Heidelberg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23256

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.10.1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

04.2025.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.