ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nureflex 60 mg Zäpfchen für Kinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zäpfchen enthält: Ibuprofen 60 mg
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen
Beinahe weiße oder weiße, zylinderförmige Zäpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen.
Zur symptomatischen Behandlung von Fieber.
Die Verabreichung von *Nureflex 60 mg Zäpfchen für Kinder* wird empfohlen, wenn eine orale Verabreichung von Ibuprofen nicht ratsam ist, wie z.B. im Fall von Erbrechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Nur zur kurzzeitigen Anwendung
Nureflex 60 mg Zäpfchen für Kinder dürfen bei Kindern erst ab einem Alter von drei Monaten und einem Körpergewicht von mindestens 6,0 kg angewendet werden. Die maximale Einzeldosis sollte 10 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht nicht überschreiten. Die Dosierungsintervalle sollten nicht weniger als 6 Stunden betragen. Die maximale Tagesgesamtdosis von Ibuprofen beträgt 20 - 30 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht, verteilt auf 3 bis 4 Einzeldosen. Dies bedeutet für:

Kinder mit 6 kg bis 8 kg Körpergewicht (3 bis ungefähr **9 Monate**) zu Beginn der Behandlung 1 Zäpfchen. Ein weiteres Zäpfchen darf, soweit notwendig, erst nach Ablauf von 6 - 8 Stunden verabreicht werden. Innerhalb von 24 Stunden dürfen nicht mehr als 3 Zäpfchen gegeben werden.

Kinder mit 8 kg bis 12,5 kg Körpergewicht (ungefähr **9 Monate bis 2 Jahre**) zu Beginn der Behandlung 1 Zäpfchen. Ein weiteres Zäpfchen darf, soweit notwendig, erst nach Ablauf von 6 Stunden verabreicht werden. Innerhalb von 24 Stunden dürfen nicht mehr als 4 Zäpfchen gegeben werden.

Nureflex 60 mg Zäpfchen für Kinder sind für Kinder mit weniger als 6 kg (3 Monate alt) nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen müssen vor der Anwendung von *Nureflex 60 mg Zäpfchen für Kinder* Ihren Arzt konsultieren.

Bei 3 bis 5 Monate alten Kleinkindern sollte ärztlicher Rat eingeholt werden, wenn sich die Symptome verschlimmern oder spätestens nach 24 Stunden, wenn die Symptome andauern.

Falls bei Kindern ab 6 Monaten die Anwendung dieses Arzneimittel 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 Abschnitt 4.4).
Art der Anwendung
Rektale Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Patienten, die bereits einmal Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Angioödeme, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria im Zusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder anderen nicht-steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln gezeigt haben.
- Gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorangegangenen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR).
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, schwerer Niereninsuffizienz oder mit schwerer Herzinsuffizienz.
- Patienten mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen.
- Patienten mit ungeklärten Blutbildungsstörungen.
- Patienten mit schwerer Dehydratation, hervorgerufen durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme.
- Während des letzten Schwangerschaftsdrittels (siehe Abschnitt 4.6).

- Kinder mit einem Körpergewicht unter 6 kg (3 Monate alt)

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 unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko bei den Folgeerscheinungen von Nebenwirkungen.

Besondere **Vorsicht ist erforderlich bei Patienten mit**

- systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen, wegen des erhöhten Risikos einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).
- angeborener Störungen des Porphyrin-Metabolismus (z.B. akute intermittierende Porphyrie).
- Magen-Darm-Störungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) (siehe Abschnitt 4.8).
- Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie berichtet wurden.
- Nierenfunktionsstörungen, die 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.
- Bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf andere Substanzen in der Anamnese, da ein erhöhtes Risiko besteht, auch auf Nureflex allergisch zu reagieren.

Andere NSAR: Die Anwendung von Nureflex 60 mg Zäpfchen für Kinder mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

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.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte:
Vorsicht (Besprechung mit Arzt oder Apotheker) ist geboten vor Beginn der Therapie bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da

Flüssigkeitseinlagerungen, Hypertonie und Ödeme in Verbindung mit einer 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.
Gastrointestinale Effekte: Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherigen Warnsymptomen oder schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen, Erkrankungen des Rektums oder Anus in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.
Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, 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 (siehe Abschnitt 4.5), muss eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, 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 Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter *Nureflex 60 mg – Zäpfchen für Kinder* 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Atemwege: Bronchospasmen können bei Patienten ausgelöst werden, die unter Bronchialasthma, chronischer Rhinitis, Sinusitis, Nasenpolypen oder allergischen Erkrankungen leiden oder litten.

Zusätzliche Informationen: 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 *Nureflex*, kann vorrübergehend die Funktion der Blutplättchen unterdrücken (Thrombozytenaggregation). Deshalb wird empfohlen, Patienten mit Gerinnungsstörungen sorgfältig zu überwachen.

Bei einer längeren Anwendung von *Nureflex* müssen Leberwerte, Nierenfunktion und Blutbild regelmäßig überprüft werden.
Bei einer längeren Einnahme jeder Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen können diese schlimmer werden. 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.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, Nieren- oder Leberinsuffizienz, die Diuretika bekommen oder nach einer größeren Operation mit Flüssigkeitsverlust, muss eine enge Überwachung der Harnausscheidung und Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.

Nieren: Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Analgetika, insbesondere die Kombination mehrerer analgetischer Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika - Nephropathie) führen.

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

Verringerte weibliche Fruchtbarkeit: Siehe Abschnitt 4.6.

Schwere Hautreaktionen: Schwere Hautreaktionen einschließlich exfoliativer 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 es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen.
Es wird empfohlen, die Anwendung von Nureflex während einer Varizelleninfektion zu vermeiden.

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:

- *Glukokortikoide:* erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Antikoagulanzien*: NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien, wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
- *Phenytoin:* Die gleichzeitige Anwendung von Nurofen mit Phenytoinpräparaten kann den Serumspiegel von Phenytoin erhöhen. Eine Kontrolle des Serum-Phenytoinspiegels ist in der Regel bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) nicht erforderlich.
- *Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs):* Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutung (siehe Abschnitt 4.4).
- *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. bei dehydrierten Patienten oder älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die Gabe von ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern und Angiotensin-II-Antagonisten zusammen mit Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion bis zu einem akuten Nierenversagen führen. Dies ist üblicherweise reversibel. Deshalb sollte diese Kombination besonders bei älteren Menschen mit Vorsicht gegeben werden. Patienten sollten ausreichend hydratisiert und eine Überwachung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden sowohl zu Beginn der gleichzeitigen Gabe als auch regelmäßig später. Diuretika können das Risiko für Nierentoxizität der 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. 3 Tage) nicht erforderlich.

- *Ciclosporin*: Erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität.
- *Lithium*: Es gibt Hinweise auf eine mögliche Erhöhung des Plasmaspiegels von Lithium. Eine Überprüfung des Serum-Lithiums ist in der Regel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (max. 3 Tage) nicht erforderlich.
- *Probenecid und Sulfinpyrazon*: Arzneimittel. die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
- *Kaliumsparende Diuretika*: gleichzeitige Gabe von Nureflex und kaliumsparenden Diuretika kann zu Hyperkaliämie führen (eine Überprüfung des Serum-Kaliums wird empfohlen).
- *Methotrexat*. Es gibt Hinweise auf eine mögliche Erhöhung des Plasmaspiegels von Methotrexat.
  Die Einnahme von Nureflex innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Einnahme von Methotrexat kann zu erhöhten Methotrexat-Konzentrationen und damit zu einem Anstieg seiner toxischen Wirkung führen.
- *Zidovudin*. Bei gleichzeitiger Anwendung gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Hämarthrose- und Hämatom-Risiko bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.
- *Sulfonylharnstoffe*: Klinische Untersuchungen zeigten Wechselwirkungen zwischen nichtsteroidalen Antirheumatika und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe). Obwohl bisher keine Interaktionen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen beschrieben wurden, wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Bestimmung des Blutzuckers als Vorsichtsmaßnahme empfohlen.
- *Tacrolimus*: Das Risiko der Nierentoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.
- *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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonal/fetale Entwicklung nachteilig beeinflussen.

Daten von epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt und kardialen Fehlbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung von Prostaglandinsynthese-Hemmer in der frühen Schwangerschaft. Das absolute Risiko für kardiale Missbildungen wurde

von weniger als 1 % auf ca. 1,5 % erhöht. Man vermutet, dass das Risiko mit Dauer und Dosis der Therapie steigt.
Bei Tieren führte die Verabreichung von Prostaglandinsynthese-Hemmern zu erhöhten Verlusten vor und nach der Einnistung und zu erhöhter embryo-fetaler Letalität. Zusätzlich wurde über eine erhöhte Anzahl an verschiedenen Missbildungen, einschließlich kardiovaskularer, bei Tieren berichtet, denen während der organogenetischen Phase Prostaglandinsynthese-Hemmer verabreicht wurden.
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 Trimenon der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen von Frauen, die die Absicht haben schwanger zu werden oder während des ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Behandlung so kurz als 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 Trimenon der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer

- den Fetus Folgendem aussetzen:
  - kardiopulmonalen Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
  - renalen Dysfunktion, welche zu einem Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann (siehe oben);
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft Folgendem aussetzen:
  - einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit, einer anti-koagulativen Wirkung, welche sogar bei sehr niedrigen Dosierungen auftreten kann,
  - Hemmung Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Folglich ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

<u>Stillzeit</u>
Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis bei Schmerzen oder Fieber eine Unterbrechung des Stillens üblicherweise normalerweise nicht erforderlich sein.

<u>Fertilität</u>
Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach dem Absetzen der Therapie reversibel.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden Nebenwirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten.

Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1.200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1.800 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 werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis ≤ 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis ≤ 1/100), Selten (≥ 1/10000 bis ≤ 1/1000), Sehr selten (≤ 1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb der Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Ernsthaftigkeit aufgeführt.
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, können auftreten, besonders bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden.
Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.
Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz traten in Verbindung mit NSAR-Therapie auf.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen (insbesondere bei hohen Dosen – 2.400 mg täglich und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt oder 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 Melaena 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 Blutung, ulzerative Stomatitis, Verschlechterung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis, lokale rektale Irritation
	Sehr selten	Ösophagitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Verschiedenartige 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
	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, Brochospasmen, 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.

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

Eine Dosis, die 200 mg/kg Körpergewicht überschreitet, birgt das Risiko einer Vergiftung.

a) Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen oder seltener Diarrhoe sein. Ebenso möglich sind Nystagmus, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutungen. Bei schwereren Vergiftungen zeigt sich die Toxizität im Zentralnervensystem. Sie präsentiert sich als Vertigo, Schwindelgefühl, Benommenheit, gelegentlich Agitiertheit, Bewusstseinseintrübung 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 metabolische Azidose auftreten. Hyperkaliämie kann auftreten, 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 des Status möglich.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar.

Patienten sollten falls nötig symptomatisch behandelt werden. Wo es angebracht ist, sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden, einschließlich Freihaltung der Atemwege sowie Überwachung der Herz- und Vitalfunktion bis zur Stabilisierung. 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 nicht-steroidales anti-inflammatorisches Arzneimittel (NSAR), das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündungsbedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die Plättchenaggregation.

Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmen kann, falls diese gleichzeitig verabreicht werden. In einer Studie zeigte sich, nach Einnahme eine Einzeldosis von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder 30 Minuten nach einer Dosierung mit Acetylsalicylsäure mit rascher Wirkstofffreisetzung (81 mg), eine verringerte Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure auf die Ausbildung von Thromboxanen oder die Thrombozytenaggregation. Die limitierten Daten und die Unsicherheit bezüglich der Extrapolation der ex vivo Daten bezogen auf die klinische Situation bedeuten jedoch, dass keine gesicherte Aussage über eine regelmäßige Ibuprofenanwendung gemacht werden kann, und, dass bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen keine klinisch relevante Wirksamkeit als wahrscheinlich angesehen werden kann.

Die klinische Wirksamkeit von Ibuprofen wurde bei der Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Schmerzen beim Zahnen und Zahnschmerzen, Kopfschmerzen,

Ohrenschmerzen, Halsschmerzen, post-operativen Schmerzen, Weichteilverletzungen und Fieber, einschließlich Fieberanfall nach Immunisierung sowie Schmerzen und Fieber bei Erkältungen und Grippe, gezeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach rektaler Anwendung wird Ibuprofen mit mittleren Plasmaspitzenkonzentrationen, die 0,75 Stunden nach der Anwendung der 60 mg Zäpfchen erreicht werden, schnell und fast vollständig absorbiert.

Ibuprofen wird stark an Plasmaproteine gebunden und diffundiert in die Synovialflüssigkeit. Ibuprofen wird in der Leber zu zwei Hauptmetaboliten abgebaut. Diese werden entweder unverändert oder als Hauptkonjugate, zusammen mit vernachlässigbaren Mengen an unverändertem Ibuprofen, primär über die Niere ausgeschieden. Die Elimination durch die Niere erfolgt schnell und vollständig.
Die Eliminationshalbwertzeit beträgt etwa 2 Stunden.
Bei älteren Menschen werden keine signifikanten Änderungen in der Pharmakokinetik beobachtet.

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 ein mutagenes Potential von Ibuprofen. Bei Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation bei Kaninchen und gestörter Einnistung bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratten, Mäuse). Experimentelle Studien bei Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert.Nach der Verabreichung von maternaltoxischen Dosen wurde eine vermehrte Häufigkeit von Missbildungen (Ventrikelseptumdefekt) bei der Nachkommenschaft von Ratten festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PE/Aluminium)

Packungsgrößen: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 und 20 Zäpfchen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Reckitt Benckiser Deutschland GmbH
Darwinstrasse 2-4
69115 Heidelberg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26592

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Jänner 2010

10. STAND DER INFORMATION

04.2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.