

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibuprofen ratiopharm 2 % Sirup für Kinder

Ibuprofen ratiopharm 4 % Sirup für Kinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ibuprofen ratiopharm 2 % Sirup für Kinder

1 ml Sirup enthält 20 mg Ibuprofen.

Ibuprofen ratiopharm 4 % Sirup für Kinder

1 ml Sirup enthält 40 mg Ibuprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Saccharose, Glucose und Propylenglykol (E 1520)

1 ml Sirup enthält 0,2 g Saccharose, 0,09 g Glucose und 3 mg Propylenglykol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sirup

Weißer bis leicht gelblicher, thixotroper, trüber Sirup

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Kurzzeitbehandlung von

- leichten bis mäßig starken Schmerzen
- Fieber.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur zur Kurzzeitbehandlung.

Die niedrigste wirkungsvolle Dosis sollte für die kürzeste Dauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet werden (siehe Abschnitt. 4.4).

Die Dosierung entspricht den Angaben in der folgenden Tabelle. Bei Kindern und Jugendlichen hängt die Dosierung von Ibuprofen von Körpergewicht und Alter ab. Die herkömmliche Dosis

beträgt 7 bis 10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis, bis zu einer maximalen Tagesgesamtdosis von 30 mg/kg Körpergewicht.
Das Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Das Intervall sollte zumindest 6 Stunden betragen.
Die empfohlene maximale Tagesdosis sollte nicht überschritten werden.

Ibuprofen ratiopharm 2 % Sirup für Kinder

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis	maximale Tagesdosis
7 kg – 9 kg (Säuglinge: 6-12 Monate)	2,5 ml (entsprechend 50 mg Ibuprofen)	10 ml (entsprechend 200 mg Ibuprofen)
10 kg – 15 kg (Säuglinge/Kinder: 1-3 Jahre)	5 ml (entsprechend 100 mg Ibuprofen)	15 ml (entsprechend 300 mg Ibuprofen)
16 kg – 19 kg (Kinder: 3-6 Jahre)	7,5 ml (entsprechend 150 mg Ibuprofen)	22,5 ml (entsprechend 450 mg Ibuprofen)
20 kg – 29 kg (Kinder: 6-9 Jahre)	10 ml (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	30 ml (entsprechend 600 mg Ibuprofen)

Falls die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern für mehr als 3 Tage erforderlich ist oder falls sich die Symptome verschlechtern, ist ein Arzt aufzusuchen.

Nicht für Kinder unter 7 kg Körpergewicht (6 Monate) empfohlen.

Ibuprofen ratiopharm 4 % Sirup für Kinder

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis	maximale Tagesdosis
10 kg – 15 kg (Kinder: 1-3 Jahre)	2,5 ml (entsprechend 100 mg Ibuprofen)	7,5 ml (entsprechend 300 mg Ibuprofen)
16 kg – 19 kg (Kinder: 3-6 Jahre)	3,75 ml (entsprechend 150 mg Ibuprofen)	11,25 ml (entsprechend 450 mg Ibuprofen)
20 kg – 29 kg (Kinder: 6-9 Jahre)	5 ml (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	15 ml (entsprechend 600 mg Ibuprofen)
30 kg – 39 kg (Kinder: 9-12 Jahre)	7,5 ml (entsprechend 300 mg Ibuprofen)	22,5 ml (entsprechend 900 mg Ibuprofen)
≥ 40 kg (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	5-10 ml (entsprechend 200-400 mg Ibuprofen)	30 ml (entsprechend 1200 mg Ibuprofen)

Falls die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen für mehr als 3 Tage erforderlich ist oder falls sich die Symptome verschlechtern, ist ein Arzt aufzusuchen.

Wenn sich die Symptome bei Erwachsenen verschlechtern oder die Anwendung dieses Arzneimittel länger als 3 Tage zur Behandlung von Fieber und länger als 4 Tage zur Behandlung von Schmerzen erforderlich ist, wird dem Patienten geraten, einen Arzt aufzusuchen.

Besondere Patientengruppen

Ibuprofen ratiopharm 4 % Sirup für Kinder

Ältere Patienten:

Eine spezielle Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Aufgrund des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Patienten besonders sorgfältig überwacht werden.

Ibuprofen ratiopharm 2/4 % Sirup für Kinder

Nierenfunktionsstörungen:

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

Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2):

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Flasche muss vor dem Gebrauch 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden.

Zur genauen Dosierung liegt der Packung eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bei.

Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Ibuprofen während der Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Ibuprofen ratiopharm 2/4 % Sirup für Kinder ist unter den folgenden Umständen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) in der Anamnese
- Blutbildungsstörungen unklarer Ursache
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen oder schwere, unkontrollierte kardiale Beschwerden
- Schwangerschaft im dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6)
- anamnestisch bekannte gastrointestinale Blutung oder Perforation im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen NSAID-Therapie
- aktiver Ulkus oder anamnestisch bekannte rezidivierende peptische Ulzera/ Hämorrhagien (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV; siehe auch Abschnitt 4.4)

- schwere Dehydrierung (verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- zerebrovaskuläre oder sonstige aktive Blutung

Ibuprofen ratiopharm 4 % Sirup für Kinder

Kontraindiziert bei Kindern unter 10 kg (1 Jahr), da diese Dosisstärke aufgrund des höheren Wirkstoffgehaltes nicht geeignet ist.

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 gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Risiken

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAIDs einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer ist zu vermeiden.

Ältere Patienten: Ältere Patienten haben eine erhöhte Häufigkeit von NSAID-Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinale Blutung/Ulkus/Perforation: Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAIDs gemeldet; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit Warnsymptomen oder auch ohne Warnsymptome und mit oder ohne schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen ist höher mit steigender NSAID-Dosis, bei Patienten mit Ulkusanamnese, 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 sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Betracht gezogen werden und auch für Patienten, die gleichzeitig mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Substanzen, die möglicherweise das gastrointestinale Risiko erhöhen, behandelt werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Falls bei Patienten unter Behandlung mit Ibuprofen eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risiken

Besondere Vorsicht (Rücksprache mit Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn der Behandlung bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese erforderlich, da Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Ödeme in Verbindung mit NSAID-Therapie 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. ≤ 1200 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.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon tödlich, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevenson-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden in Zusammenhang mit der Anwendung steroidfreier entzündungshemmender Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.8) in seltenen Fällen berichtet. Patienten scheinen das höchste Risiko für diese Reaktionen schon früh im Verlauf der Therapie zu haben, wobei der Beginn der Reaktion in den meisten Fällen innerhalb des ersten Monats der Behandlung auftritt. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Produkten wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Ibuprofen sollte beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerwiegender Hautreaktionen wie Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Hypersensibilität abgesetzt werden.

Vor allem Varizellen können Verursacher schwerwiegender Komplikationen von Haut- und Weichteilinfektionen sein. Bis heute kann eine Mitwirkung von NSAIDs an der Verschlechterung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist es ratsam, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorhandensein von Varizellen zu vermeiden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Ibuprofen 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 Ibuprofen 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.

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Patienten mit:

- systemischem Lupus erythematoses (SLE) und Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8)
- angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrurie)
- eingeschränkter Nierenfunktion (da bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion eintreten kann)
- Dehydratation

- Leberfunktionsstörungen
- unmittelbar nach einem größeren chirurgischen Eingriff
- Heuschnupfen, nasalen Polypen, chronischer Nasenschleimhautschwellung oder chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, da für diese ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können als Asthma-Attacken (sogenanntes analgetisches Asthma), Quincke-Ödeme oder Urtikaria in Erscheinung treten.
- Allergien gegenüber anderen Substanzen, da unter Verwendung von *Ibuprofen ratiopharm 2/4 % Sirup für Kinder* ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Weitere Informationen:

Sollte von ärztlicher Seite eine längerfristige Therapie mit Ibuprofen für erforderlich gehalten werden, sind regelmäßig die Leberwerte, die Nierenfunktion sowie das Blutbild zu kontrollieren.

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte während der Behandlung sichergestellt werden, um eine Dehydratation und eine möglicherweise assoziierte verstärkte Nierentoxizität von Ibuprofen zu vermeiden.

Bei dehydrierten Kindern und Jugendlichen besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen.

Ibuprofen kann vorübergehend die Funktion der Blutplättchen (Thrombozytenaggregation) hemmen. Deshalb sollten Patienten mit Koagulationsstörungen sorgfältig überwacht werden.

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

Allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen (Analgetika-Nephropathie).

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

Durch den gleichzeitigen Genuss von Alkohol kann es unter Verwendung von NSAIDs vermehrt zu wirkstoffbezogenen unerwünschten Wirkungen kommen, vor allem zu solchen, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen.

Sonstige Bestandteile

Saccharose: Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Glucose: Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Propylenglykol: Dieses Arzneimittel enthält 3 mg Propylenglykol pro ml Sirup.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn Ibuprofen zusammen mit folgenden Arzneimitteln eingenommen wird:

- andere NSAIDs einschließlich Salizylaten: erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera und Hämorrhagien. Die gemeinsame Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAIDs sollte deshalb vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
- 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).
- Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten: NSAIDs können die Wirkung von Diuretika und anderen antihypertonen Wirkstoffen abschwächen. Bei manchen Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (z.B. bei dehydrierten Patienten oder älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Beta-Rezeptor-Blockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Cyclooxygenase-Hemmer zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum (in der Regel reversiblen) akuten Nierenversagen führen. Daher sollte eine solche Arzneimittelkombination nur mit Vorsicht angewendet werden, besonders bei älteren Patienten. Die Patienten müssen ausreichend hydriert sein und Nierenfunktionskontrollen sollten zu Beginn der Kombinationstherapie sowie regelmäßig im weiteren Verlauf durchgeführt werden. Das Risiko renaler Nebenwirkungen, z.B. einer Hyperkaliämie, kann erhöht sein. Die gleichzeitige Einnahme von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.
- Antikoagulanzen: Durch NSAIDs kann die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Kortikosteroide: Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Digoxin, Phenytoin, Lithium: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann die Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Lithium-, Digoxin- und Phenytoin-Serumspiegel ist im Allgemeinen bei korrekter Anwendung (*Ibuprofen ratiopharm 2 % Sirup für Kinder* maximal über 3 Tage, *Ibuprofen ratiopharm 4 % Sirup für Kinder* maximal über 3 Tage bei Kindern und Jugendlichen sowie maximal über 4 Tage bei Erwachsenen) nicht erforderlich.
- Methotrexat: Die Einnahme von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Verabreichung von Methotrexat kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Methotrexat und zu vermehrten toxischen Wirkungen führen.
- Zidovudin: Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Hämarthrosen und Hämatomen bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden.

- Ciclosporin: Es gibt begrenzte Hinweise auf eine mögliche Wechselwirkung, die ein erhöhtes Risiko der Nierentoxizität in sich birgt.
- Sulfonylharnstoffe: In klinischen Untersuchungen zeigten sich Wechselwirkungen zwischen nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen). Obwohl bisher keine Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen beschrieben wurden, wird eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels als Vorsichtsmaßnahme bei gleichzeitiger Einnahme empfohlen.
- Tacrolimus: Das Risiko der Nierentoxizität ist erhöht, wenn beide Wirkstoffe gleichzeitig angewendet werden.
- Probenecid und Sulfinpyrazon: Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
- Chinolon-Antibiotika: Ergebnisse aus Tierstudien weisen darauf hin, dass NSAIDs in Kombination mit Chinolon-Antibiotika das Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAIDs und Chinolone einnehmen, kann das Risiko, Krampfanfälle zu erleiden, erhöht sein.
- In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) zeigte sich eine ca. 80- bis 100-prozentige Erhöhung der S (+)-Ibuprofen Exposition. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis ist zu überlegen, wenn gleichzeitig starke CYP2C9-Inhibitoren angewendet werden, insbesondere, wenn hoch-dosiertes Ibuprofen zusammen mit Voriconazol oder Fluconazol verabreicht wird.

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 darauf hin, dass nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis besteht. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung erhöhte sich von weniger als 1% auf bis zu ca. 1,5%. Man geht davon aus, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie ansteigt. Bei Tieren zeigte sich, dass die Verabreichung eines Prostaglandinsynthesehemmers zu vermehrten Abgängen vor bzw. nach Implantation und embryofötaler Letalität führt. Weiters wurde bei Tieren, die einen Prostaglandinsynthesehemmer während der Organogenese erhielten, eine erhöhte Inzidenz von verschiedenen Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer, berichtet.

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. Während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft darf Ibuprofen nicht gegeben werden, außer dies ist eindeutig notwendig. Sollte Ibuprofen bei Frauen angewendet werden, die eine Schwangerschaft anstreben oder sich im ersten oder zweiten Trimenon einer Schwangerschaft befinden, muss 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 Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmstoffe den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertension)
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

Am Ende der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer die Mutter und das Neugeborene folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, Thrombozytenaggregationshemmung (die selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann)
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten oder verlängerten Wehen führt.

Daher ist Ibuprofen im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert. (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.3)

Stillzeit

Ibuprofen und seine Abbauprodukte treten in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling nicht bekannt sind, muss das Stillen bei kurz dauernder Behandlung mit der empfohlenen Dosis zur Behandlung von Schmerzen oder Fieber im Allgemeinen nicht unterbrochen werden.

Fertilität

Die Anwendung von Ibuprofen kann die Fertilität von Frauen beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder bei denen die Unfruchtbarkeit untersucht wird, sollte ein Absetzen von Ibuprofen überlegt werden.

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

Da Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen beim Gebrauch von *Ibuprofen ratiopharm Sirup für Kinder* auftreten können, kann die Reaktionsfähigkeit sowie die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen in Einzelfällen beeinträchtigt sein. Dies trifft verstärkt bei gleichzeitigem Alkoholenuss zu.

4.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hochdosierter 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Für die folgenden Nebenwirkungen muss angemerkt werden, dass diese überwiegend dosisabhängig und von Fall zu Fall unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Patienten, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlechterung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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

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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten:

Sehr selten wurden Verschlechterung von infektionsbedingten Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis) in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln beschrieben. Ein Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimittel ist möglich.

Wenn Infektionszeichen während der Anwendung von *Ibuprofen ratiopharm Sirup für Kinder* auftreten oder sich verstärken, sollte der Patient daher unverzüglich einen Arzt aufsuchen, damit festgestellt werden kann, ob eine Indikation für eine antiinfektive/antibiotische Therapie besteht.

- In Einzelfällen sind bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes oder Mischkollagenosen) während der Behandlung mit Ibuprofen Symptome einer aseptischen Meningitis, wie starke Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Desorientierung, beobachtet worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:

- Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Läsionen im Mund, grippeähnliche Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten oder Hautblutungen sein. In diesen Fällen sollte der Patient angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen, jede Art von Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu unterlassen und einen Arzt aufzusuchen.

Das Blutbild sollte bei Langzeittherapien regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag und Pruritus, wie auch Asthma-Anfälle (möglicherweise zusammen mit einem Abfall des Blutdrucks).

In diesem Fall ist der Patient angewiesen, sofort einen Arzt zu informieren und Ibuprofen nicht weiter einzunehmen.

Sehr selten:

- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Anzeichen hierfür können sein: Schwellungen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf mit Atemwegsobstruktion, Dyspnoe, Tachykardie und Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Bei Auftreten eines dieser Symptome, was schon bei Erstanwendung vorkommen kann, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten:

- psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich:

- Kopfschmerz, Schwindel, Schlafstörungen, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

- Sehstörungen. Der Patient sollte angewiesen werden, in diesem Fall sofort den Arzt zu informieren und Ibuprofen abzusetzen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten:

- Tinnitus.

Herzerkrankungen

Sehr selten:

- Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:

- arterielle Hypertonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

- gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Nausea, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation und geringfügige gastrointestinale Blutungen, die in Ausnahmefällen zu Anämie führen können.

Gelegentlich:

- gastrointestinale Ulzera ,potentiell mit Blutung oder Perforation. Ulzerative Stomatitis , Verschlechterung einer Kolitis oder eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis.

Sehr selten:

- Ösophagitis, Pankreatitis, Bildung intestinaler, Diaphragma-ähnlicher Strikturen.

Der Patient sollte angewiesen werden, Ibuprofen abzusetzen und bei Auftreten von relativ starken epigastrischen Schmerzen, Hämatemesis, Blut im Stuhl oder schwarzer Verfärbung des Stuhls umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

- Leberdysfunktion, Leberschädigung, insbesondere bei Langzeitanwendung, Leberinsuffizienz, akute Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- bullöse Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie.
- In Einzelfällen können im Rahmen einer Varizella-Infektion schwere Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen auftreten.

Nicht bekannt:

- Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
- akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
- Lichtempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:

- Schädigung des Nierengewebes (papilläre Nekrose), vor allem bei Langzeittherapie, Anstieg des Harnsäurespiegels im Serum.

Sehr selten:

- verminderte Urinausscheidung und Ödeme, vor allem bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz. Diese Zeichen können Ausdruck einer Nierenerkrankung sein, die gelegentlich zur Niereninsuffizienz führen kann. Wenn derartige Symptome auftreten oder sich verstärken, sollte der Patient angewiesen werden, Ibuprofen abzusetzen und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.
- Nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann.

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 direkt 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

Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung können sein: Abdominalschmerzen, Nausea und Erbrechen. Darüber hinaus können Störungen des zentralen Nervensystems, wie Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Benommenheit, Nystagmus, Sehstörungen, Tinnitus und selten Blutdruckabfall, Nierenversagen und Bewusstseinsverlust auftreten. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten

Therapie der Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Therapie sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antirheumatika/Antiphlogistika; Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel; Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nichtsteroidales antiinflammatorisches Arzneimittel/Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber und hemmt darüber hinaus reversibel die ADP- und kollageninduzierte Thrombozytenaggregation. Die klinische Wirksamkeit von Ibuprofen wurde bei der Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen (wie Zahn- oder Kopfschmerzen) und Fieber gezeigt.

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

Nach oraler Gabe wird Ibuprofen teilweise im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Nach rektaler Anwendung wird Ibuprofen schnell und fast vollständig resorbiert. Die erreichten Plasmaspiegel sind vergleichbar mit denjenigen bei oraler Anwendung. Nach oraler Anwendung werden maximale Plasmaspiegel nach 1–2 Stunden erreicht. Ibuprofen wird in hohem Maß (99 %) an Plasmaproteine gebunden.

Nach Metabolisierung in der Leber (durch Hydroxylierung und Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in tierexperimentellen Studien vor allem in Form von gastrointestinalen Läsionen und Ulzera. *In-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine kanzerogenen Wirkungen von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen hemmte die Ovulation beim Kaninchen und bewirkte Implantationsstörungen bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazentaschranke passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen wurden bei den Nachkommen vermehrt Missbildungen (z.B. Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Glucose

Xanthangummi
Polysorbat 80
Citronensäure-Monohydrat
Kaliumsorbat
Saccharin-Natrium
Erdbeer-Sahne-Aroma (natürliches Aroma, Propylenglykol, Triacetin)
Maisstärke
Natriumchlorid
Polyethylenoxid
Natriumhydrogencarbonat
25%-ige Salzsäure (zur pH-Anpassung)
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit im ungeöffneten Originalbehältnis:
18 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch:
1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Braunglas mit kindersicherem Verschluss und beiliegender 5 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

Ibuprofen ratiopharm 2 % Sirup für Kinder
100 ml Sirup
200 ml Sirup

Ibuprofen ratiopharm 4 % Sirup für Kinder
100 ml Sirup

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ibuprofen ratiopharm 2 % Sirup für Kinder:1-26940
Ibuprofen ratiopharm 4 % Sirup für Kinder:1-26946

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. April 2011

10. STAND DER INFORMATION

09.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig