ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ratioDolor forte Ibuprofen 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen (als Ibuprofen-DL-Lysin (1:1)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis grauweiß, einfarbig bis dunkel gefleckt, ovale Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Größe: 19,8 x 9,5 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitige symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen sowie Fieber und Schmerzen bei Erkältung. Kurzzeitige symptomatische Behandlung von akuten Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura.

ratioDolor forte Ibuprofen 400 mg wird angewendet bei Kindern ab 20 kg Körpergewicht (6 Jahre und älter), Jugendlichen und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Initialdosis beträgt 200 mg oder 400 mg Ibuprofen. Falls erforderlich, können zusätzliche Dosen von 200 mg oder 400 mg Ibuprofen eingenommen werden. Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der empfohlenen maximalen Tagesgesamtosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten. Eine Gesamtdosis von 1200 mg Ibuprofen pro 24 Stunden darf nicht überschritten werden.

Falls dieses Arzneimittel bei Migränekopfschmerzen oder Fieber mehr als 3 Tage oder zur Schmerzbehandlung mehr als 4 Tage erforderlich ist oder sich die Symptome verschlimmern, sollte der Patient angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2):

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

Kinder und Jugendliche

Kinder $\geq$ 20 kg Körpergewicht (6 Jahre und älter) und Jugendliche:

Bei Kindern und Jugendlichen richtet sich die Dosierung von Ibuprofen nach Körpergewicht (KG) bzw. Alter. Als Regel gelten 7 bis 10 mg/kg KG als Einzeldosis bis maximal 30 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis. Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der beobachteten Symptomatik und der empfohlenen maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten. Die empfohlene maximale Tagesgesamtdosis darf nicht überschritten werden.

Für *ratioDolor forte Ibuprofen 400 mg* bei Kindern und Jugendlichen gilt die folgende Dosierungsrichtlinie:

Körpergewicht	Einzeldosis	Maximale Tagesdosis
20-29 kg	200 mg Ibuprofen	600 mg Ibuprofen
30-39 kg	200 mg Ibuprofen	800 mg Ibuprofen
$\geq$ 40 kg	200-400 mg Ibuprofen	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.

ratioDolor forte Ibuprofen 400 mg darf bei Kindern unter 20 kg Körpergewicht oder unter 6 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Darf Kindern unter 12 Jahren nur über ärztliche Verschreibung gegeben werden.

Dauer der Anwendung

Nur zur kurzfristigen Anwendung.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten sollten mit Wasser eingenommen werden.

Für Patienten mit empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Ibuprofen während der Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese (z. B. Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Hautreaktionen (z.B. Urtikaria) nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs)
- ungeklärte Blutbildungsstörungen
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSARs
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) (siehe auch Abschnitt 4.4)
- schwere Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- letztes Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Kontraindiziert bei Kindern unter 20 kg Körpergewicht oder unter 6 Jahren, da diese Dosisstärke aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit NSARs, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten treten häufiger Nebenwirkungen nach Anwendung von NSARs auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

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

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), sowie bei älteren Menschen. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, bei denen eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Wirkstoffen, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, erforderlich ist, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen 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, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, muss die Behandlung abgesetzt werden.

NSARs sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Krankheiten verschlechtern könnten (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte von Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitseinlagerungen, Bluthochdruck und Ödeme im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2400 mg täglich) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologischen 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 (2400 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 (2400 mg/Tag) erforderlich sind.

Bei Patienten, die mit *ratioDolor forte Ibuprofen 400 mg* behandelt wurden, wurde über 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.

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs), einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevenson-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 in Zusammenhang mit der Anwendung von Ibuprofen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb des ersten Monats auf.

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

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schwerwiegenden infektiösen Haut- und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. Bis jetzt konnte die

Beteiligung von NSARs an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizelleninfektion 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.

Zusätzliche Informationen

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit folgenden Erkrankungen erforderlich:

- systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenosen (siehe Abschnitt 4.8)
- angeborene Störung des Porphyrin-Stoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- eingeschränkte Nierenfunktion (da bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten kann)
- Dehydratation
- Leberfunktionsstörung
- unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen
- Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronischen Nasenschleimhautschwellungen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, da für diese ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von allergischen Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria
- Allergien gegen andere Substanzen, da für diese bei der Anwendung von Ibuprofen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht

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

Ibuprofen kann vorübergehend die Funktion der Thrombozyten (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Falls der Arzt eine länger dauernde Therapie mit Ibuprofen für notwendig erachtet, müssen Leberwerte, Nierenfunktion und Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Der Patient wird in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, bei der Anwendung von Ibuprofen vor operativen Eingriffen den Arzt oder Zahnarzt zu befragen.

Während der Behandlung muss eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme gewährleistet sein, um einer Dehydratation und einer möglicherweise damit verbundenen erhöhte Nephrotoxizität von Ibuprofen vorzubeugen.

Bei längerer Einnahme jeglicher 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 (medication overuse headache - MOH) in Betracht gezogen werden.

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

Bei Anwendung von NSARs können durch den gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das Zentralnervensystem betreffen, verstärkt werden.

Siehe Abschnitt 4.6 bezüglich weiblicher Fertilität.

Kinder und Jugendliche

Bei dehydrierten Kindern und Jugendlichen besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen.

Sonstiger Bestandteil

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, einschließlich Acetylsalicylsäure:

Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen aufgrund eines synergistischen Effektes. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSARs ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithium-Präparaten kann die Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Lithium-, Digoxin- und Phenytoin-Spiegel im Blut ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage im Fall von Migräne-Kopfschmerz oder Fieber bei Kindern und Jugendlichen sowie über 4 Tage bei Erwachsenen für die Behandlung von Schmerzen) in der Regel nicht erforderlich.

Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten: NSARs können die Wirkung von Diuretika und Antihypertonika abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das aber gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination vor allem bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie und anschließend in regelmäßigen Abständen in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle des Serum-Kaliums wird empfohlen).

Kortikosteroide: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen: NSARs können die Wirkungen von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (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).

Methotrexat: Die Gabe von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

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

Ciclosporin: Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Sulfonylharnstoffe: Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben wurden, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus: Das Risiko einer Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht werden.

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

Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass NSARs das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSARs und Chinolone einnehmen, kann das Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen erhöht sein.

CYP2C9-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung 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 80 bis 100 % erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen festgestellt. Eine Verminderung der Ibuprofen-Dosis sollte bei gleichzeitiger Verabreichung potenter CYP2C9-Inhibitoren bedacht werden, insbesondere, wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.

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 Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für eine kardiovaskuläre Fehlbildung erhöhte sich von unter 1 % auf ca. 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie zunimmt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Darüber hinaus wurden erhöhte Inzidenzen 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 während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich 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 Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein die Thrombozytenaggregation hemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung von Uteruskontraktionen mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Folglich ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung mit der zur Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und Fieber empfohlenen Dosierung eine Unterbrechung des Stillens für gewöhnlich nicht erforderlich sein.

Fertilität

Es existieren gewisse Hinweise, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität durch eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Bei kurzfristiger Einnahme der für *ratioDolor forte Ibuprofen 400 mg* empfohlenen Dosen ist keine Beeinträchtigung zu erwarten

Da bei Anwendung von Ibuprofen in höherer Dosierung Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen auftreten können, können im Einzelfall das Reaktionsvermögen sowie die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße in Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgende Auflistung unerwünschter Wirkungen umfasst alle im Zusammenhang mit einer Ibuprofen-Behandlung bekannt gewordenen Nebenwirkungen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung von Tagesdosen von maximal 1200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1800 mg für Zäpfchen.

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich verlaufend, insbesondere bei älteren Menschen, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Insbesondere das Risiko für gastrointestinale Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2400 mg täglich) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten:

- Im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antirheumatika.

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen Anzeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob eine Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

- Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstörung. Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenosen) scheinen prädisponiert zu sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:

- Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesem Fall ist dem Patienten anzuraten, das Arzneimittel sofort abzusetzen sowie jede Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu vermeiden und einen Arzt aufzusuchen.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag und Juckreiz sowie Asthmaanfälle (möglicherweise mit Blutdruckabfall).
Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend einen Arzt zu informieren und Ibuprofen nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten:

- Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Atemnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock. Beim Auftreten eines dieser Symptome, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten:

- Psychotische Reaktionen, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich:

- Zentralnervöse Störungen, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

- Sehstörungen. In diesem Fall ist der Patient anzuweisen, Ibuprofen abzusetzen und umgehend den Arzt zu informieren

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten:

- Tinnitus

Herzerkrankungen

Sehr selten:

- Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt

Nicht bekannt:

- Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:

- Arterielle Hypertonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

- Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation und geringfügige Blutverluste im Gastrointestinaltrakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich:

- Gastrointestinale Ulzera, möglicherweise mit Blutung und Perforation, auch mit letalem Ausgang
- Ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis

Sehr selten:

- Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung intestinaler, diaphragmaartiger Strikturen.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

- Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich:

- Verschiedene Hautausschläge

Sehr selten:

- Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs) (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse)
- Alopezie

Nicht bekannt:

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

In Einzelfällen können schwerwiegende Hautinfektionen mit Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion auftreten (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:

- Nierengewebsschädigung (Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie
- Erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut

Sehr selten:

- Verminderte Harnausscheidung und Ödeme, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz. Diese Symptome können Anzeichen einer

Nierenerkrankung, manchmal einschließlich Nierenversagens, sein. Wenn diese Symptome auftreten oder sich verschlimmern, ist der Patient anzuweisen, Ibuprofen abzusetzen und sofort 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

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrtheit, Nystagmus, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (möglicherweise mit Blutungen), Brustschmerzen und Herzklopfen auftreten. Darüber hinaus sind gastrointestinale Blutungen sowie Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotonie, Atemdepression und Zyanose kommen. Eine längere Anwendung bei höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika;

Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum/Analgetikum, das sich bei der Hemmung der Prostaglandinsynthese in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwiesen hat. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

Die klinische Wirksamkeit von Ibuprofen ist bei der Therapie leichter bis mäßig starker Schmerzen wie Zahnschmerzen, Kopfschmerzen und Fieber nachgewiesen worden.

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 bzw. 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-DL-Lysin (1:1) zum Teil im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmaspiegel von Ibuprofen werden im Nüchternzustand nach 0,68 Stunden (Medianwert) erreicht. Ibuprofen ist stark an Plasmaproteine gebunden (99 %).

Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär, eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 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 Läsionen und Ulzera im Gastrointestinaltrakt. *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation bei Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien an Ratte und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazentaschranke passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 6000
Glycerol 85 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen:
6, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 40, 50 und 100 Filmtabletten

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

1-30782

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. September 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

03.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei mit W 10, apothekenpflichtig
Darf Kindern unter zwölf Jahren nur über ärztliche Verschreibung gegeben werden.