

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neobrufen 400 mg Brausegranulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel enthält 400 mg Ibuprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein Beutel enthält auch 2222 mg Saccharose und 131 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausegranulat

Weißes Granulat mit Orangenaroma.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen über einem Alter von 12 Jahren (≥ 40 kg)

- Akute, leichte bis mäßig ausgeprägte Schmerzen, z.B. Kopfschmerzen und Zahnschmerzen.

- Primäre Dysmenorrhoe.

- Fieber.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die Ibuprofen-Dosis hängt von Alter und Körpergewicht des Patienten ab. Die maximale tägliche Einzeldosis für Erwachsene und Jugendliche soll 400 mg Ibuprofen nicht übersteigen.

Erwachsene und Jugendliche über einem Alter von 12 Jahren (≥ 40 kg)

400 mg verabreicht als Einzeldosis oder bis zu 3 Mal täglich im Abstand von 4 bis 6 Stunden. Mehr als 400 mg pro Einnahme führt nicht zu einer besseren Schmerzlinderung.

Die maximale Tagesdosis soll 1.200 mg nicht überschreiten.

Jugendliche

Wenn bei Jugendlichen die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Erwachsene

Wenn sich die Symptome verschlimmern, Fieber länger als 3 Tage oder Schmerzen länger als 5 Tage anhalten, dann sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Pädiatrische Population

Neobrufen 400 mg Brausegranulat ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet. Für diese Patientengruppe stehen geeignetere Ibuprofen-Darreichungsformen zur Verfügung.

Ältere Patienten

NSAR sollen bei älteren Patienten, die häufiger zu Nebenwirkungen neigen, mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn die Behandlung als notwendig erachtet wird, soll die niedrigste Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, angewendet werden. Die Behandlung soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden und falls kein Nutzen erkennbar ist oder Unverträglichkeiten auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Um einen rascheren Wirkungseintritt zu erzielen, kann die Dosis auf leeren Magen eingenommen werden. Für Patienten mit empfindlichem Magen wird empfohlen, Ibuprofen zu einer Mahlzeit einzunehmen.

Das Brausegranulat soll in Wasser zu einem nach Orangensaft schmeckenden sprudelnden Getränk aufgelöst werden. Den Inhalt des Beutels in ein Glas Wasser entleeren, umrühren und sofort trinken. Der Inhalt eines Beutels kann nicht in mehrere Dosen aufgeteilt werden, sondern es soll der ganze Beutelinhalt eingenommen werden.

Es kann durch Neobrufen ein vorübergehendes brennendes Gefühl im Mund und Kehle entstehen, daher ist dafür zu sorgen, dass das Granulat in einer ausreichenden Menge Wasser aufgelöst wird.

4.3. Gegenanzeigen

Neobrufen ist kontraindiziert bei Patienten mit Folgendem:

- bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Asthma, Rhinitis, Urticaria oder Angioödem) auf Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR).

- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene NSAR-Therapie.
- aktive oder bekannte, wiederkehrende peptische Ulzera/Hämorrhagien (zwei oder mehr einzelne Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- schwere Leberinsuffizienz oder schwere Niereninsuffizienz.
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) oder koronare Herzerkrankung.
- im letzten Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- signifikante Dehydrierung (verursacht durch Erbrechen, Diarrhöe oder ungenügende Flüssigkeitszufuhr).
- cerebrovaskuläre Blutungen oder andere akute Blutungen.
- Dyshämatopoese unbekannter Ursache.
- Kinder im Alter unter 12 Jahren.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine gleichzeitige Anwendung von Neobrufen und NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren sollte vermieden werden.

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

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2 sowie gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten). Die Verwendung einer höheren als der empfohlenen Dosis kann zu einer ernsten Gefährdung führen.

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

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

Besondere Vorsicht ist in folgenden Fällen geboten:

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

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich verlaufen können wurden im Zusammenhang mit allen NSAR gemeldet; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit Warnsymptomen oder auch ohne Warnsymptome und mit oder ohne Vorgeschichte von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen ist mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere mit

Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen (siehe Abschnitt 4.3.) und bei älteren Patienten höher. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden und auch für Patienten, bei denen eine gleichzeitige Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Substanzen, die möglicherweise das gastrointestinale Risiko erhöhen, erforderlich ist (siehe weiter unten und Abschnitt 4.5).

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

Vorsicht ist geraten bei Patienten mit gleichzeitigen Medikationen, die das Ulzerations- oder Blutungsrisiko erhöhen könnten, wie orale Corticosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin oder Heparin, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei Patienten unter Therapie mit Neobrufen eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinaler Erkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte mit Vorsicht verabreicht werden, da sich die Erkrankung verschlechtern könnte (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten treten Nebenwirkungen durch NSAR, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können, vermehrt auf (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z.B. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

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

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2.400 mg/Tag) erforderlich sind.

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

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen (SCARs), 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, sollte Ibuprofen unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. In Ausnahmefällen kann Varizella die Ursache für schwere infektiöse Komplikationen von Haut- und Weichteilgewebe sein. Es kann heutzutage nicht ausgeschlossen werden, dass NSARs zur Verschlechterung dieser Infektionen beitragen. Es wird daher geraten, die Anwendung von Neobrufen im Falle von Varizella zu vermeiden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Neobrufen 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 Neobrufen 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.

Renale Effekte

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

Wie bei anderen NSAR, resultierte eine länger dauernde Verabreichung von Ibuprofen bei Tieren in Nierenpapillennekrose und anderen pathologischen Nierenveränderungen. Beim Menschen gab es Berichte von akuter interstitieller Nephritis mit Hämaturie, Proteinurie und gelegentlich einem nephrotischen Syndrom. Bei Patienten, bei denen Prostaglandine eine kompensatorische Rolle bei der Erhaltung der renalen Perfusion spielen, wurden auch Fälle renaler Toxizität beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Verabreichung von NSAR eine dosisabhängige Verminderung der Prostaglandinbildung bewirken und sekundär die Nierendurchblutung herabsetzen, was eine manifeste renale Dekompensation auslösen kann. Die Patienten mit dem höchsten Risiko für diese Reaktionen sind diejenigen mit Nierenfunktionsstörung, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörung, diejenigen, die Diuretika und ACE-Hemmer einnehmen, und ältere Patienten. Absetzen der NSAR-Behandlung führt im Allgemeinen zur Wiedererlangung des Zustandes wie vor der Behandlung.

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

Allergische Reaktionen

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) wurden selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach

Neobrufen-Einnahme, muss die Behandlung abgebrochen werden. Entsprechend der Symptome sind durch Fachpersonal medizinisch erforderliche Maßnahmen zu ergreifen.

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten, bei denen bereits Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen aufgetreten sind, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei Neobrufen-Einnahme besteht.

Erkrankungen der Atemwege

Bei Patienten, die an Bronchialasthma leiden oder mit einer Vorgeschichte von Bronchialasthma, chronischer Rhinitis, Sinusitis, Nasenpolypen, Adenoiden oder allergischen Erkrankungen können Bronchospasmen, Urticaria und Angioödeme ausgelöst werden.

Andere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Während der Behandlung mit Ibuprofen wurden bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (wie systemischem Lupus erythematodes, gemischter Bindegewebserkrankung) einige Fälle mit Symptomen einer aseptischen Meningitis, wie Nackensteife, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Fieber oder Desorientierung, beobachtet.

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

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

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

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

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

Information zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Produkt enthält 2.222 mg Saccharose pro Dosis. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-

/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharose-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 131 mg Natrium pro Beutel. Dies entspricht 6,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Effekte:
Andere NSAR, einschließlich selektiver Inhibitoren der Cyclooxygenase-2	Als Ergebnis eines synergistischen Effekts, kann die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Hämorrhagien erhöhen. Eine gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen mit anderen NSAR ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Herzglykoside (Digoxin)	NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) verschlechtern und die Plasmawerte von Herzglykosiden erhöhen. Eine Überwachung der Serum-Digoxinwerte wird empfohlen.
Kortikosteroide	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Antikoagulantien	NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin oder Heparin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung wird die Überwachung des Koagulationszustandes empfohlen.
Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Clopidogrel und Ticlopidin)	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).
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Lithium	Eine gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Lithium-Präparaten kann den Serumspiegel

	dieser Arzneimittel erhöhen. Die Überprüfung des Lithiumspiegels ist notwendig.
Ticlopidin	Aufgrund eines Risikos für einen additiven Effekt der Hemmung der Thrombozytenaggregation sollten NSAR nicht mit Ticlopidin kombiniert werden.
Kaliumsparende Diuretika	Eine gleichzeitige Anwendung kann eine Hyperkaliämie verursachen (es wird empfohlen, die Serum-Kaliumwerte zu überprüfen).
Captopril	Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von Captopril einer verstärkten Ausscheidung von Natrium entgegenwirken.
Antihypertensiva (Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten)	Diuretika und ACE-Hemmer können die Nephrotoxizität von NSAR steigern. NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmern und Beta-Blockern, vermindern. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Cyclooxygenase hemmenden Arzneimittel zu einer weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion und weiter zu einer akuten Niereninsuffizienz führen. Dies ist üblicherweise reversibel. Besonders bei älteren Patienten sollen diese Kombinationen daher nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, ausreichend Flüssigkeit zu trinken, und eine regelmäßige Überwachung der Nierenwerte ist sofort ab Beginn der Behandlung zu beachten. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika oder ACE-Hemmern kann eine Hyperkaliämie verursachen. Sorgfältige Überwachung der Serum-Kaliumwerte ist notwendig.
Methotrexat	NSAR hemmen die tubuläre Sekretion von Methotrexat und bestimmte metabolische Wechselwirkungen können auftreten, die in einer verminderten Clearance von Methotrexat resultieren. Die Verabreichung von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Verabreichung von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Effekte führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von NSAR und hohen Dosen von Methotrexat zu vermeiden. Ebenso sollte das mögliche Risiko für Wechselwirkungen in der Niedrig-Dosis-Behandlung mit Methotrexat beachtet werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. In der Kombinationsbehandlung ist die Nierenfunktion zu überwachen.

Ciclosporin	Das Risiko einer Nierenschädigung durch Ciclosporin wird durch eine gleichzeitige Verabreichung bestimmter NSAR erhöht. Dieser Effekt kann auch für die Kombination von Ciclosporin und Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.
Tacrolimus	Erhöhtes Risiko für eine Nephrotoxizität.
Zidovudin	Es gibt Nachweise eines erhöhten Risikos für Hämarthrose und Hämatom bei HIV-positiven Patienten mit Hämophilie, die eine gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin und Ibuprofen erhalten. Es kann ein erhöhtes Risiko für eine Hämatoxizität während der gleichzeitigen Anwendung von Zidovudin und NSAR bestehen, Bluttests 1–2 Wochen nach Beginn der kombinierten Anwendung werden empfohlen.
Chinolon-Antibiotika	Daten von Tieren zeigen an, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle in Zusammenhang mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolon-Antibiotika einnehmen, können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen haben.
CYP2C9-Inhibitoren (z.B. Voriconazol oder Fluconazol)	Eine gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen mit CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition zu Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine erhöhte S(+)-Ibuprofen-Exposition um annähernd 80 bis 100 % gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn starke CYP2C9-Inhibitoren gleichzeitig verabreicht werden, insbesondere wenn eine hohe Dosis von Ibuprofen entweder mit Voriconazol oder mit Fluconazol verabreicht wird.
Sulfonylharnstoffe	NSAR können die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen erhöhen. Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung wird die Überwachung der Blut-Glucosewerte empfohlen.
Cholestyramin	Eine gleichzeitige Behandlung mit Cholestyramin und Ibuprofen resultiert in einer länger andauernden und (25 %) verminderten Resorption von Ibuprofen. Die Arzneimittel sollten in einem Abstand von mindestens zwei Stunden verabreicht werden.
Aminoglykoside	NSAR können die Elimination von Aminoglykosiden verlangsamen und deren Toxizität erhöhen.
Pflanzenextrakte	<i>Ginkgo biloba</i> kann das Risiko für Blutungen in Zusammenhang mit NSAR erhöhen.
Alkohol	Die Anwendung von Ibuprofen bei Personen mit chronischem Alkoholkonsum (14–20 alkoholische Getränke pro Woche und mehr) sind aufgrund des erhöhten Risikos signifikanter gastrointestinaler Nebenwirkungen, einschließlich Blutungen, zu vermeiden.

Mifepriston	Wenn NSAR innerhalb von 8–12 Tagen nach der Verabreichung von Mifepriston angewendet werden, können sie die Wirkung von Mifepriston vermindern.
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann einen negativen Effekt auf die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fötale Entwicklung haben. Daten von epidemiologischen Studien lassen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kardiale Malformationen und Gastroschisis nach der Anwendung von Prostaglandinsynthese-Hemmern in der Frühschwangerschaft schließen. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Malformationen war von weniger als 1 % bis zu annähernd 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und mit der Dauer der Therapie steigt. Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhten Prä- und Post-Implantationsverlusten und zu erhöhter embryonaler/fötaler Letalität führt. Zusätzlich wurden bei Tieren, denen während der organogenetischen Phase Prostaglandinsynthese-Hemmer verabreicht wurden, erhöhte Inzidenzen verschiedener Malformationen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, berichtet. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Neobrufen 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 Trimenons der Schwangerschaft nur nach strengster Indikationsstellung verabreicht werden. Wenn Neobrufen von einer Frau eingenommen wird, die versucht, schwanger zu werden, oder im ersten und zweiten Trimenon, sollte die Dosis so gering und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich gehalten werden. Eine vorgeburtliche Überwachung auf Oligohydramnion und Konstriktion des Ductus arteriosus sollte nach einer mehrtägigen Exposition mit Ibuprofen ab Gestationswoche 20 in Betracht gezogen werden. Wenn ein Oligohydramnion oder eine Ductus arteriosus-Konstriktion beobachtet werden, sollte Neobrufen abgesetzt werden.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer den Fötus folgenden Gefahren aussetzen:

- Kardiopulmonärer Toxizität (vorzeitige Verengung / vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonärer Hypertonie).
- Renaler Dysfunktion, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann (siehe oben).

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

- Einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit, einem Anti-Aggregations-Effekt, der sogar bei sehr geringen Dosen auftreten kann.
- Hemmung der uterinen Kontraktionen, was zu verspäteten oder länger dauernden Wehen führt.

Infolgedessen ist Neobrufen während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Ibuprofen wird in die Brustmilch ausgeschieden, jedoch scheint das Risiko für einen Einfluss auf den Säugling unwahrscheinlich. Wenn jedoch eine länger dauernde Behandlung verschrieben wird, sollte eine frühe Entwöhnung in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Die Anwendung von Ibuprofen kann die Fertilität beeinträchtigen und ist bei Frauen, die schwanger werden wollen, nicht zu empfehlen. Bei Frauen, die Probleme haben schwanger zu werden oder die sich einer Untersuchung bezüglich Infertilität unterziehen, sollte ein Absetzen von Ibuprofen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

4.8. Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal mit tödlichem Ausgang können insbesondere bei älteren Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Nausea, Erbrechen, Diarrhöe, Flatulenz, Verstopfung, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung einer Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Verabreichung berichtet. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.

Mit Neobrufen Brausegranulat kann ein vorübergehendes, brennendes Gefühl im Mund oder Rachen auftreten.

Die Nebenwirkungen sind meistens dosisabhängig. Besonders das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Blutungen hängt von dem Dosisbereich und der Dauer der Behandlung ab. Andere bekannte Risikofaktoren siehe Abschnitt 4.4.

- *Erkrankungen des Immunsystems*

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

- a) nicht-spezifischen allergischen Reaktionen und Anaphylaxie
- b) Reaktionen der Atmungsorgane, die Asthma, Verschlimmerung von Asthma, Bronchospasmen oder Dyspnoe umfassen
- c) Bestimmte Hauterkrankungen, einschließlich Rash verschiedener Arten, Pruritus, Urticaria, Purpura, Angioödem und sehr selten Erythema multiforme und Blasendermatosen (einschließlich Steven-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

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

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

- *Herz- und Gefäßerkrankungen*

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

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden in Zusammenhang mit einer Behandlung mit NSAR berichtet.

Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Ibuprofen in Zusammenhang stehen, werden mit ihrer Häufigkeit nach der MedDRA-Konvention und nach Systemorganklassen geordnet angegeben. Die folgenden Häufigkeitsgruppierungen werden verwendet: 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

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

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

Symptome

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

Behandlung

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

Die Nieren- und Leberfunktion sind engmaschig zu überwachen.
Die Patienten sind für mindestens vier Stunden nach Aufnahme möglicherweise toxischer Mengen zu beobachten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Proionsäure-Derivate. ATC-Code: M01AE01

Wirkmechanismus

Ibuprofen ist ein NSAR, das entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Wirkungsweisen hat. Tiermodelle zur Untersuchung von Schmerz und Entzündungen zeigen an, dass Ibuprofen effektiv die Prostaglandinsynthese hemmt. Bei Menschen vermindert Ibuprofen Schmerzen, die möglicherweise durch Entzündungen verursacht oder mit diesen verbunden sind, Schwellungen und Fieber. Ibuprofen übt durch Hemmung der Aktivität der Cyclooxygenase eine hemmende Wirkung auf die

Prostaglandinsynthese aus. Zusätzlich hat Ibuprofen eine hemmende Wirkung auf Adenosindiphosphat (ADP) oder die kollagenstimulierte Thrombozytenaggregation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von 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).

Ibuprofen hemmt die Prostaglandinsynthese im Uterus, wodurch es zu einer Entspannung der Uterusmuskulatur, zu einer Verminderung des intrauterinen Drucks und der periodischen uterinen Kontraktionen sowie zu einer Reduzierung der Prostaglandinausschüttung in den Blutkreislauf kommt. Es wird angenommen, dass diese Veränderungen die Linderung der Menstruationsschmerzen erklären. Ibuprofen hemmt die Prostaglandinsynthese, was bei Risikopatienten zu Niereninsuffizienz, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Prostaglandine stehen in Verbindung mit der Ovulation und die Anwendung von Arzneimitteln, die die Prostaglandinsynthese hemmen, kann daher die Fertilität von Frauen beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3).

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder

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

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

Einschränkung der Nierenfunktion

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

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

Einschränkung der Leberfunktion

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

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

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Da dieses Arzneimittel ein etabliertes und weit verbreitet angewendetes Produkt ist, ist die vorklinische Unbedenklichkeit von Ibuprofen gut dokumentiert.

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in tierexperimentelle Studien in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt.

In vitro und in vivo Tests haben keine klinisch signifikanten Anzeichen einer Mutagenität von Ibuprofen gezeigt. Weiters wurden bei Mäusen und Ratten keine karzinogenen Effekte beobachtet. Ibuprofen hemmt die Ovulation bei Ratten und beeinträchtigt die Implantation bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen-, Ratten-, Mausarten) In Studien zur Reproduktion, an Ratten und Kaninchen passierte Ibuprofen die Plazenta. Bei Verwendung von für die Mutter toxischen Dosen treten Fehlbildungen (d.h., Defekte des ventrikulären Septums) häufiger auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat, wasserfrei
Croscarmellose-Natrium
Apfelsäure
Mikrokristalline Cellulose
Saccharin-Natrium
Natriumhydrogencarbonat
Saccharose
Povidon
Orangenaroma
Natriumdodecylsulfat

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Beutel besteht aus einer Papier/Polyethylen/Aluminium-Folie und Polyethylen-Laminat.

Packungsgrößen: 12, 15, 20, 30 oder 40 Beutel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-31789

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Jänner 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig, mit W 10