

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibuprofen B. Braun 200 mg Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Lösung enthält 4 mg Ibuprofen.

Jede 50-ml-Flasche enthält 200 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Milliliter Lösung enthält 9,10 mg Natriumchlorid (3,58 mg Natrium).

Jede 50-ml-Flasche enthält 455 mg Natriumchlorid (179 mg Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare und farblose bis leicht gelbliche Infusionslösung ohne Partikel.

pH-Wert: 6,8-7,8

Osmolarität: 310-360 mOsm/l

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ibuprofen B. Braun wird angewendet bei Jugendlichen und Kindern ab einem Körpergewicht von 20 kg und ab einem Alter von 6 Jahren für die symptomatische Kurzzeitbehandlung von akuten mäßig starken Schmerzen und für die symptomatische Kurzzeitbehandlung von Fieber, wenn die intravenöse Anwendung klinisch gerechtfertigt ist und andere Arten der Anwendung nicht möglich sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die Anwendung sollte auf Situationen beschränkt werden, in denen eine orale Anwendung ungeeignet ist. Patienten müssen so schnell wie möglich auf eine orale Behandlung umgestellt werden.

Dieses Arzneimittel ist für den kürzesten erforderlichen Zeitraum angezeigt. Die Behandlungsdauer sollte 3 Tage nicht überschreiten.

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr des Patienten sollte aufrechterhalten werden, um das Risiko möglicher renaler Nebenwirkungen zu minimieren.

Die empfohlene Ibuprofen-Dosis bei Kindern und Jugendlichen richtet sich nach dem Körpergewicht oder Alter. In der Regel beträgt die empfohlene Tagesdosis 20 bis 30 mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf drei bis vier Einzeldosen (5-10 mg/kg):

Kinder mit 20-29 kg Körpergewicht (6-9 Jahre alt): 200 mg Ibuprofen bis zu 3-mal täglich, wobei eine Tageshöchstdosis von 600 mg nicht überschritten wird.

Kinder mit 30-39 kg Körpergewicht (10-11 Jahre alt): 200 mg Ibuprofen bis zu 4-mal täglich, wobei eine Tageshöchstdosis von 800 mg nicht überschritten wird.

Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht (12-17 Jahre alt): 200 mg bis 400 mg Ibuprofen bis zu 3-mal täglich, wobei eine Tageshöchstdosis von 1200 mg nicht überschritten wird.

Nicht empfohlen für Kinder unter 20 kg Körpergewicht oder unter 6 Jahren.

Das jeweilige Dosierungsintervall sollte gemäß der Symptomatik und der Tageshöchstdosis festgelegt werden. Das Dosierungsintervall sollte nicht weniger als 6 Stunden betragen. Die empfohlene Tageshöchstdosis soll nicht überschritten werden.

Niereninsuffizienz

Bei der Anwendung von NSAR bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis begonnen werden. Die Dosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden und über den zur Symptomkontrolle erforderlichen kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden. Außerdem sollte die Nierenfunktion überwacht werden. Dieses Arzneimittel darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Leberinsuffizienz

Bei der Anwendung von NSAR in dieser Population sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, obwohl keine Unterschiede im pharmakokinetischen Profil beobachtet wurden. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis begonnen werden. Die Dosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden und über den zur Symptomkontrolle erforderlichen kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden. Außerdem sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden. Dieses Arzneimittel darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Dieses Arzneimittel darf nur von qualifizierten Ärzten oder medizinischem Fachpersonal in einer Umgebung, in der geeignete Ausrüstung (während der Behandlung) zur Verfügung steht, angewendet werden.

Die Lösung sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere NSAR oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnese von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria im Zusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR);
- Erkrankungen, die erhöhte Blutungsneigung oder aktive Blutungen mit sich bringen wie z. B. Thrombozytopenie;

- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutungen);
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie;
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen;
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz;
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- schwere Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme);
- Schwangerschaft, im letzten Trimester (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Ibuprofen in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Coxibe), sollte vermieden werden.

Gastrointestinale Risiken

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden unter Behandlung mit allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome oder schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese auf.

Mit steigender NSAR-Dosis besteht ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere wenn die Komplikationen Blutung oder Perforation vorlagen (siehe Abschnitt 4.3). Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis eingeleitet werden. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Erwägung gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität sollten jegliche ungewöhnlichen abdominalen Symptome (vor allem gastrointestinale Blutungen), insbesondere am Anfang der Behandlung, 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 (ASS) (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Behandlung mit Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2400 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 verbunden 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 vermieden werden.

Bei mit Ibuprofen B. Braun 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.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) stattfinden.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Ibuprofen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb des ersten Monats auf. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Ibuprofen unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz oder Dehydratation

Ibuprofen sollte bei Patienten mit einer Anamnese von Leber- oder Nierenerkrankungen und vor allem während der gleichzeitigen Behandlung mit Diuretika mit Vorsicht angewendet werden, da die Hemmung von Prostaglandinen zu Flüssigkeitsretention und Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen kann. Ibuprofen sollte bei diesen Patienten in der niedrigstmöglichen Dosis angewendet werden und die Nierenfunktion der Patienten sollte regelmäßig überwacht werden.

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Kindern und Jugendlichen. Im Falle einer Dehydratation ist ausreichende Flüssigkeitsaufnahme sicherzustellen. Besondere Vorsicht ist bei dehydrierten Patienten, z. B. aufgrund von Diarrhoe, geboten, da eine Dehydratation ein auslösender Faktor für die Entwicklung von Nierenversagen sein kann.

Die regelmäßige Anwendung von Analgetika, insbesondere bei Kombination verschiedener analgetischer Substanzen, kann zu einer Nierenschädigung mit dem Risiko von Niereninsuffizienz (Analgetika-Nephropathie) führen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen und bei Patienten, die Diuretika oder ACE-Hemmer einnehmen, ist dieses Risiko höher. Nach Abbruch der NSAR-Therapie folgt im Allgemeinen eine Wiederherstellung des Zustandes vor Behandlungsbeginn.

Wie andere NSAR kann Ibuprofen zu einer leichten vorübergehenden Erhöhung einiger Leberwerte und zu einer signifikanten Erhöhung der Transaminasen führen. Bei einer signifikanten Erhöhung dieser Parameter muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anaphylaktoide Reaktionen

Standardmäßig wird während der intravenösen Infusion eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen, vor allem zu Beginn der Infusion, um eine anaphylaktische Reaktion zu erkennen, die durch den Wirkstoff oder die sonstigen Bestandteile hervorgerufen wird.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Anwendung von Ibuprofen B. Braun muss die Therapie abgebrochen und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Atemwegserkrankungen

Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel bei Patienten angewendet wird, die an Asthma bronchiale, chronischer Rhinitis oder allergischen Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit daran gelitten haben, da berichtet wurde, dass NSAR Bronchospasmus, Urtikaria oder Angioödem bei solchen Patienten auslösen.

Hämatologische Wirkungen

Ibuprofen kann vorübergehend die Thrombozytenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen und so die Blutungszeit verlängern und das Risiko einer Blutung erhöhen.

Ibuprofen sollte bei Patienten, die zur Hemmung der Thrombozytenaggregation Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten, nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die sich einer Operation unterziehen, sollten daher überwacht werden.

Bei Anwendung bei Patienten unmittelbar nach größeren Operationen ist von ärztlicher Seite besondere Wachsamkeit geboten.

Bei länger dauernder Anwendung von Ibuprofen ist die regelmäßige Überwachung von Leberwerten, Nierenfunktion und Blutbild erforderlich.

Ibuprofen sollte bei Patienten mit einer angeborenen Störung des Porphyrin-Stoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie) nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen, da sich ihr Zustand verschlechtern kann:

- Bei Patienten, die auf andere Substanzen allergisch reagieren, da für sie auch bei der Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.
- Bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von allergischen Reaktionen besteht. Diese können sich als Asthmaanfälle (sogenanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria äußern.

Aseptische Meningitis

Einige Fälle von aseptischer Meningitis wurden unter der Anwendung von Ibuprofen bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) berichtet. Obwohl sie wahrscheinlich eher bei Patienten mit SLE und verwandten Kollagenosen auftritt, wurde sie auch bei einigen Patienten berichtet, die nicht an einer zugrundeliegenden chronischen Erkrankung litten. Dies sollte daher bei Durchführung dieser Behandlung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ophthalmologische Wirkungen

Verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen, Skotome und Veränderungen des Farbsehens wurden mit oral angewendetem Ibuprofen berichtet. Die Behandlung mit Ibuprofen ist abubrechen, wenn der Patient diese Beschwerden entwickelt, und der Patient ist zu einer augenärztlichen Untersuchung zu überweisen, die zentrale Gesichtsfeld- und Farbsehtests umfasst.

Sonstige Hinweise

Bei länger dauernder Anwendung von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schwerwiegenden Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlechterung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher ratsam, bei Vorliegen einer Varizelleninfektion die Anwendung von Ibuprofen B. Braun 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.

Beeinflussung analytischer Tests

- Blutungszeit (kann noch für einen Tag nach Beendigung der Therapie verlängert sein)
- Blutglucosekonzentration (kann sich verringern)
- Kreatinin-Clearance (kann sich verringern)
- Hämatokrit oder Hämoglobin (können sich verringern)
- Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serum-Kreatinin und -Kalium (können sich erhöhen)
- Leberfunktionstest: erhöhte Transaminase-Werte

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der sonstigen Bestandteile

Ibuprofen B. Braun enthält 179 mg Natrium pro Flasche, entsprechend 9 % 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

Andere NSAR, einschließlich COX-2-Hemmer und Salicylate

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr NSAR kann aufgrund synergetischer Effekte zu einem erhöhten Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig angewendet 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 gilt eine klinisch relevante Wirkung als nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Lithiumpräparaten kann die Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen.

Daher ist eine Kontrolle des Lithium-Serumspiegels erforderlich.

Herzglykoside (Digoxin)

NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlechtern, die glomeruläre Filtrationsrate verringern und die Herzglykosid-Plasmaspiegel erhöhen. Es wird eine Überwachung des Serum-Digoxins empfohlen.

Phenytoin

Die gleichzeitige Behandlung mit Ibuprofen kann die Plasmaspiegel von Phenytoin erhöhen. Daher kann sich das Toxizitätsrisiko erhöhen.

Antihypertensiva (Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten)

Diuretika und ACE-Hemmer können die Nephrotoxizität von NSAR erhöhen. NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmern und Betablockern, reduzieren. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei dehydrierten Patienten) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers und Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zu einem akuten Nierenversagen führen. Dies ist üblicherweise reversibel. Daher sollten solche Kombinationen nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, ausreichend Flüssigkeit zu trinken. Nach Beginn einer Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Abständen im weiteren Verlauf sollte die Nierenfunktion kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und ACE-Hemmern kann zu Hyperkaliämie führen.

Kaliumsparende Diuretika

Die gleichzeitige Anwendung kann zu Hyperkaliämie führen (es wird eine Kontrolle des Serumkaliums empfohlen).

Captopril

Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Ibuprofen der die Natriumausscheidung verstärkenden Wirkung von Captopril entgegenwirkt.

Kortikosteroide

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

Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogrel und Ticlopidin) und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4). NSAR sollten nicht mit Ticlopidin kombiniert werden, da das Risiko einer additiven Wirkung bei der Hemmung der Thrombozytenfunktion besteht.

Methotrexat

NSAR hemmen die tubuläre Sekretion von Methotrexat und es können bestimmte metabolische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer herabgesetzten Methotrexat-Clearance führen. Die Anwendung von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Anwendung von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen. Eine gleichzeitige Anwendung von NSAR und hohen Dosen von Methotrexat sollte daher vermieden werden. Auch das potenzielle Risiko von Wechselwirkungen bei der Behandlung mit niedrig dosiertem Methotrexat sollte berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei einer kombinierten Behandlung sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

Ciclosporin

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter NSAR erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung wird eine Überwachung des Gerinnungsstatus empfohlen.

Sulfonylharnstoffe

NSAR können die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken. Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung wird eine Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus

Das Risiko einer Nephrotoxizität ist erhöht.

Zidovudin

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Hämarthrosen und Hämatomen bei HIV-positiven Patienten mit Hämophilie, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden. Während einer gleichzeitigen Anwendung von Zidovudin und NSAR kann ein erhöhtes Risiko für eine Hämatoxizität bestehen. Eine Bestimmung des Blutbildes wird 1-2 Wochen nach Beginn einer Kombinationsbehandlung empfohlen.

Probenecid und Sulfinpyrazon

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

Chinolon-Antibiotika

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolone einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen.

CYP2C9-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit CYP2C9-Hemmern kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Hemmer) zeigte sich eine um etwa 80 bis 100 % erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen. Eine Reduktion der Ibuprofendosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Hemmer angewendet werden, insbesondere, wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol angewendet werden.

Mifepriston

Wenn NSAR innerhalb von 8-12 Tagen nach einer Anwendung von Mifepriston angewendet werden, kann dies die Mifepristonwirkung herabsetzen.

Alkohol

Die Anwendung von Ibuprofen bei Personen mit chronischem Alkoholkonsum (14-20 alkoholische Getränke/Woche oder mehr) sollte aufgrund des erhöhten Risikos signifikanter gastrointestinaler Nebenwirkungen, einschließlich Blutungen, vermieden werden.

Aminoglykoside

NSAR können die Ausscheidung von Aminoglykosiden verringern und ihre Toxizität erhöhen. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Ibuprofen wird eine genaue Überwachung der Aminoglykosid-Serumspiegel empfohlen.

Pflanzliche Extrakte

Ginkgo biloba kann das Risiko von Blutungen im Zusammenhang mit NSAR verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf bis zu etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten (Abschnitt 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Ibuprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Ibuprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Ibuprofen bei einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Obwohl die intravenöse Behandlung mit

Ibuprofen nur über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen angezeigt ist, sollte nach einer mehrtägigen Anwendung von Ibuprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Ibuprofen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist die Anwendung von Ibuprofen im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Ibuprofen und seine Metaboliten können in geringen Konzentrationen in die Muttermilch übergehen. Gesundheitsschädliche Wirkungen beim Säugling sind bisher nicht bekannt geworden. Daher ist eine Unterbrechung des Stillens bei einer kurzzeitigen Behandlung mit niedrigen Dosen normalerweise nicht erforderlich. Es wird allerdings aufgrund einer möglichen Hemmung der Prostaglandinsynthese beim Neugeborenen empfohlen, das Stillen bei Anwendung von Dosen über 1200 mg täglich oder bei Anwendung über einen längeren Zeitraum zu unterbrechen.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Wirkstoffe, die die Cyclooxygenase/ Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über 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 einmaliger oder kurzzeitiger Anwendung sind keine Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Jedoch kann das Auftreten von relevanten Nebenwirkungen wie Ermüdung und Vertigo die Reaktionsfähigkeit sowie die Verkehrstüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt insbesondere für die Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$

Sehr selten: $< 1/10\,000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Kolitis und Morbus Crohn (siehe

Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko einer gastrointestinalen Blutung ist von der Dosis und der Dauer der Anwendung abhängig.

Sehr selten gemeldet wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Reaktionen an der Infusionsstelle, anaphylaktischer Schock) und schwerwiegende kutane Nebenwirkungen wie bullöse Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema multiforme und Alopezie.

Eine Verschlimmerung von infektionsbedingten Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis) ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von NSAR.

Es kann zu Lichtempfindlichkeitsreaktionen, allergischer Vaskulitis und in Ausnahmefällen zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2400 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	Eine Verschlimmerung von infektionsbedingten Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis) ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von NSAR.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Blutbildungsstörungen (Anämie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie). Erste Symptome sind: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag und Jucken sowie Asthmaanfälle (gegebenenfalls mit Blutdruckabfall)
	Sehr selten	Systemischer Lupus erythematoses, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Gesichtssödem, Schwellung der Zunge, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Atemwege, Schwierigkeiten beim Atmen, Palpitationen, Hypotonie und lebensbedrohlicher Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst, Unruhe
	Selten	Psychotische Reaktionen, Nervosität, Reizbarkeit, Verwirrtheit oder Orientierungsstörung und Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Ermüdung oder Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Insomnie, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit

	Sehr selten	Aseptische Meningitis (steifer Nacken, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Verwirrtheit). Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) scheinen prädisponiert zu sein.
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Selten	Reversible toxische Amblyopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Gelegentlich	Tinnitus
	Selten	Hörstörungen
Herzerkrankungen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Asthma, Bronchospasmus, Dyspnoe und Giemen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Pyrosis, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation und geringfügige gastrointestinale Blutverluste, die in Ausnahmefällen zu einer Anämie führen können
	Häufig	Gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Perforation. Ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Kolitis und Morbus Crohn
	Gelegentlich	Gastritis
	Selten	Ösophagusstenose, Verschlimmerung der Divertikelerkrankung, unspezifische hämorrhagische Kolitis. Wenn gastrointestinale Blutungen auftreten, kann dies zu Anämie und Hämatemesis führen.
	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen diaphragmaartigen Strikturen
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Ikterus, Leberfunktionsstörung, Leberschaden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis
	Nicht bekannt	Leberinsuffizienz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautexanthem
	Gelegentlich	Urtikaria, Pruritus, Purpura (einschließlich allergische Purpura), Hautausschlag
	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Alopezie. Lichtempfindlichkeitsreaktionen und allergische Vaskulitis. In Ausnahmefällen kann es zum Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Steifer Nacken

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Verminderte Harnausscheidung und Bildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz; nephrotisches Syndrom; interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann
	Selten	Nierengewebschädigungen (Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie, erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen und Brennen am Verabreichungsort
	Nicht bekannt	Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellungen, Hämatom oder Blutungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrtheit, Ataxie und Nystagmus sowie abdominale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Bei schwerwiegenderen Vergiftungen können Benommenheit, Bewusstlosigkeit, Krämpfe (vor allem bei Kindern), Schwindelgefühl, Hämaturie und Hypothermie auftreten. Außerdem sind gastrointestinale Blutungen sowie Leber- und Nierenfunktionsstörungen möglich. Darüber hinaus können Hypotonie, Atemdepression und Zyanose auftreten.

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.

Behandlung

Die Behandlung erfolgt symptomatisch und es gibt kein spezifisches Antidot.

Die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika. Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum/Antiphlogistikum, das sich – wahrscheinlich über die Prostaglandinsynthesehemmung – in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwiesen hat. Beim Menschen hat Ibuprofen eine fiebersenkende Wirkung und reduziert entzündlich bedingte Schmerzen und Schwellungen. Darüber hinaus hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig angewendet werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigen, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Anwendung 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 gilt eine klinisch relevante Wirkung als nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dieses Arzneimittel wird intravenös angewendet. Es gibt daher keinen Resorptionsprozess und die Bioverfügbarkeit von Ibuprofen beträgt 100 %.

Nach intravenöser Anwendung von Ibuprofen beim Menschen wird die maximale Konzentration ($C_{\max}$) des S-Enantiomers (aktiv) und R-Enantiomers nach etwa 40 Minuten mit einer Infusionsrate von 30 Minuten erreicht.

Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen beträgt 0,11 bis 0,21 l/kg.

Ibuprofen wird stark an Plasmaproteine, vor allem Albumin, gebunden.

Biotransformation

Ibuprofen wird in der Leber zu zwei inaktiven Metaboliten umgewandelt, die zusammen mit unverändertem Ibuprofen als Einzelsubstanzen oder Konjugate über die Nieren ausgeschieden werden.

Nach oraler Anwendung wird Ibuprofen bereits teilweise im Magen, anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Im Anschluss an die hepatische Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch inaktiven Metaboliten vollständig eliminiert, hauptsächlich über die Nieren (90 %), aber auch über die Galle.

Elimination

Die Ausscheidung durch die Nieren erfolgt rasch und vollständig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Ibuprofen zeigt nach Einzelgabe (im Bereich von 200 bis 800 mg) Linearität in der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es besteht eine Korrelation zwischen Ibuprofen-Plasmaspiegeln und seiner pharmakodynamischen Wirkung bzw. seinem gesamten Sicherheitsprofil. Die Pharmakokinetik von Ibuprofen nach intravenöser und oraler Anwendung ist stereoselektiv.

Wirkmechanismus und Pharmakologie von intravenösem Ibuprofen unterscheiden sich nicht von denen von oralem Ibuprofen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wurden größere Werte von ungebundenem (S)-Ibuprofen, größere AUC-Werte für (S)-Ibuprofen und größere Werte des enantiomeren AUC-Verhältnisses (S/R) als bei gesunden Kontrollpersonen 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 Probanden. Eine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann zu einer Akkumulation der Metaboliten von Ibuprofen führen. Die Bedeutung dieses Effektes ist nicht bekannt. Die Metaboliten können durch Hämodialyse entfernt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzirrhose und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 6-10), die mit racemischem Ibuprofen behandelt wurden, wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine im Durchschnitt zweifache Verlängerung der Halbwertszeit und ein signifikant geringeres enantiomeres AUC-Verhältnis (S/R) beobachtet. Dies deutet auf eine Einschränkung der metabolischen Inversion von (R)-Ibuprofen in das aktive (S)-Enantiomer hin (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ibuprofen in der vorgesehenen pädiatrischen Population scheint dem beobachteten Profil bei Erwachsenen zu entsprechen.

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 ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf karzinogene Effekte von Ibuprofen gefunden.

Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation bei Kaninchen und beeinträchtigte die Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien an Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternotoxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen auf (Ventrikelseptumdefekte).

Ibuprofen stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin
Natriumchlorid

Salzsäure 22 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung 4 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus LDPE mit Twincap-Verschluss.
Packungen mit 10 Flaschen und 20 Flaschen zu je 50 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt; nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Vor der Anwendung muss die Lösung visuell kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass sie klar und farblos bis leicht gelblich ist. Sie darf nicht verwendet werden, wenn Partikel vorhanden sind.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift
B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140180

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juli 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig