

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibuprofen Zentiva® 400 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ibuprofen Zentiva 400 mg Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ibuprofen Zentiva 400 mg Filmtablette: weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 12 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Ibuprofen Zentiva ist für die kurzzeitige symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen, Migräne, primärer Dysmenorrhoe und/oder Fieber bei Erwachsenen und Jugendlichen bestimmt.

Ibuprofen Zentiva 400 mg wird für Erwachsene und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht (ab 12 Jahren) empfohlen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

Wenn Ibuprofen Zentiva bei Erwachsenen länger als drei Tage bei Fieber oder Migräne-Kopfschmerzen bzw. länger als fünf Tage zur Behandlung von Schmerzen erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, soll ärztlicher Rat eingeholt werden.

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

##### ***Die übliche Dosis für die Behandlung von leichten bis mäßigen Schmerzen, akuten Schmerzen und Fieber im Zusammenhang mit einer Erkältung ist:***

*Erwachsene und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht (ab 12 Jahren):*

400 mg Filmtabletten: 400 mg als Einzeldosis oder 3-mal täglich mit einem Abstand von mindestens 4 bis 6 Stunden.

Die empfohlene Dosis bei Migränekopfschmerzen ist: 400 mg als Einzeldosis, bei Bedarf 400 mg im Abstand von 4 bis 6 Stunden.

Die Tageshöchstdosis darf 1200 mg nicht überschreiten.

##### ***Primäre Dysmenorrhöe***

*Erwachsene und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht (ab 12 Jahren):*

400 mg 1- bis 3-mal täglich, mit einem Abstand von mindestens 4-6 Stunden, je nach Bedarf. Die Behandlung wird bei den ersten Anzeichen von Menstruationsbeschwerden begonnen. Die Tageshöchstdosis darf 1200 mg nicht überschreiten.

### ***Leichte bis mäßige Schmerzen und akute Schmerzen und Fieber in Verbindung mit einer Erkältung***

Ibuprofen Zentiva 400 mg ist bei Jugendlichen unter 40 kg Körpergewicht oder bei Kindern unter 12 Jahren nicht anzuwenden.

Wenn Jugendliche ab 12 Jahren die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage erforderlich ist, oder wenn sich die Symptome verschlimmern, ist ärztlicher Rat einzuholen.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### **Ältere Patienten**

NSAR sind mit besonderer Vorsicht bei älteren Patienten anzuwenden, die anfälliger für unerwünschte Ereignisse sind und ein erhöhtes Risiko für potenziell tödliche gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen haben (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Behandlung für notwendig erachtet wird, soll die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen, Zeitraum angewendet werden. Die Behandlung soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden und abgesetzt werden, wenn keine Verbesserung festgestellt wird oder eine Unverträglichkeit auftritt.

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion soll die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen, Zeitraum angewendet werden und die Nierenfunktion überwacht werden. (Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3).

#### **Eingeschränkte Leberfunktion**

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion soll die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden, für den kürzest möglichen Zeitraum, der zur Kontrolle der Symptome erforderlich ist. (Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3).

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen. Die Filmpille ist mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Die Filmpillen dürfen nicht zerdrückt, gekaut oder gelutscht werden, um Magen- oder Rachenreizungen zu vermeiden.

Bei Patienten mit empfindlichem Magen wird empfohlen, Ibuprofen Zentiva während einer Mahlzeit einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte (z. B. Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) im Zusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR)
- bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen und Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)

- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- Störungen der Hämatopoese
- schwerwiegende Leberinsuffizienz oder schwerwiegende Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtration unter 30 ml/min)
- schwerwiegende Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- während des letzten Drittels der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten mit schwerer Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Ibuprofen bei gleichzeitiger Einnahme anderer NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, erhöht das Risiko von unerwünschten Wirkungen und soll vermieden werden.

Asthmapatienten sollen vor der Anwendung von Ibuprofen den Rat ihres Arztes einholen (siehe unten).

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten). Patienten, die langfristig mit NSAR behandelt werden, sollen regelmäßig ärztlich überwacht werden, um unerwünschte Ereignisse auszuschließen.

Ibuprofen ist nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei den folgenden Erkrankungen oder in den folgenden Fällen zu verabreichen:

- systemischer Lupus Erythematoses (SLE) oder andere Autoimmunerkrankungen
- angeborene Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- während des ersten und zweiten Drittels der Schwangerschaft.
- während der Stillzeit.

Besondere Vorsicht ist in den folgenden Fällen geboten:

- gastrointestinale Erkrankungen einschließlich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)
- Herzinsuffizienz und Bluthochdruck
- eingeschränkte Nierenfunktion
- Leberfunktionsstörung
- Blutgerinnungsdefekte
- Allergien, Heuschnupfen, chronische Schwellung der Nasenschleimhaut, Polypen, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung oder Bronchialasthma
- unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen.

#### *Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen*

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit tödlichem Verlauf, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzera oder Perforationen ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollen die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen

können, benötigen, soll eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden. (Siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollen jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

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

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sind bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht anzuwenden, da sich eine solche Erkrankung verschlimmern kann (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen*

Bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder leichter bis mittelschwerer, kongestiver Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte ist eine angemessene Überwachung und Beratung erforderlich, da über Flüssigkeitsretention, Bluthochdruck und Ödeme im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie berichtet wurde.

Klinische Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag) und bei Langzeitbehandlung möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B.  $\leq 1.200$  mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt verbunden ist.

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

Eine sorgfältige Abwägung soll 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 Ibuprofen Zentiva 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 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.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichgewebekomplikationen während einer Varizellen-Infektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher ratsam, die Einnahme von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

#### *Wirkungen auf die Niere*

Ibuprofen kann aufgrund seiner Wirkung auf die Nierendurchblutung eine Retention von Natrium, Kalium und Flüssigkeit bei Patienten verursachen, die zuvor nicht an Nierenstörungen gelitten haben. Dies kann Ödeme verursachen oder bei prädisponierten Patienten sogar zu Herzinsuffizienz oder Hypertonie führen.

Wie bei anderen NSAR hat die längerfristige Verabreichung von Ibuprofen bei Tieren zu Papillennekrosen und anderen pathologischen Nierengewebsschädigungen geführt. Beim Menschen wurde über das Auftreten einer akuten interstitiellen Nephritis mit Hämaturie, Proteinurie und gelegentlich nephrotischem Syndrom berichtet. Fälle von Nierentoxizität sind auch bei Patienten beobachtet worden, bei denen Prostaglandine eine kompensatorische Rolle bei der Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung spielen. Bei diesen Patienten kann die Verabreichung von NSAR eine dosisabhängige Reduktion der Prostaglandinbildung und sekundär des renalen Blutflusses verursachen, was eine offene renale Dekompensation herbeiführen kann. Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Leberdysfunktion, Patienten, die Diuretika und ACE-Hemmer einnehmen und ältere Patienten haben das größte Risiko für eine solche Reaktion. Ein Abbruch der Behandlung mit NSAR führt in der Regel zur Erzielung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

#### *Maskierung der Symptome von zugrunde liegenden Infektionen*

Ibuprofen Zentiva kann die Symptome einer Infektion 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 Zentiva zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollen einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

#### *Weitere Vorsichtsmaßnahmen*

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

Bronchospasmus, Urtikaria oder Angioödem können bei Patienten auftreten, die Bronchialasthma, chronische Rhinitis, Sinusitis, Nasenpolypen, Polypen oder allergischen Erkrankungen haben oder bei denen dies in der Vorgeschichte aufgetreten ist.

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, soll ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerzen durch

Medikamentenübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) soll bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln (Analgetika), insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko kann bei körperlicher Belastung, verbunden mit Salzverlust und Dehydratation, erhöht sein. Daher soll dies vermieden werden.

Während der Behandlung mit Ibuprofen wurden bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses oder Mischkollagenose) einige Fälle mit Symptomen einer aseptischen Meningitis, wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientiertheit beobachtet.

Ibuprofen kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Patienten mit Gerinnungsstörungen oder unter gerinnungshemmender Therapie sind daher sorgfältig zu überwachen.

Bei länger dauernder Anwendung von Ibuprofen ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich, insbesondere bei Risikopatienten.

Der gleichzeitige Genuss von Alkohol ist zu vermeiden, da er die Nebenwirkungen von NSAR verstärken kann, insbesondere wenn sie den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen.

Patienten, die Ibuprofen einnehmen, sollen ihrem Arzt Anzeichen oder Symptome von gastrointestinalen Ulzerationen oder Blutungen, verschwommenes Sehen oder andere Augensymptome, Hautausschlag, Gewichtszunahme oder Ödeme melden.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### **Ibuprofen Zentiva enthält 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**

#### ***Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und den folgenden Arzneistoffen soll vermieden werden:***

*Acetylsalicylsäure, niedrig dosiert:* Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Aufgrund der Begrenztheit dieser Daten und der Unsicherheiten bei der Extrapolation von Ex-vivo-Daten auf die klinische Situation können jedoch keine eindeutigen Schlussfolgerungen für die regelmäßige Anwendung von Ibuprofen gezogen werden, und für die gelegentliche Anwendung von Ibuprofen wird keine klinisch relevante Wirkung für wahrscheinlich gehalten (siehe Abschnitt 5.1). Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen.

*Andere NSAR, einschließlich Salicylate:* Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Antikoagulanzen:* NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin oder Heparin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine Überwachung des Gerinnungszustandes empfohlen.

*Ticlopidin:* NSAR sollen nicht mit Ticlopidin kombiniert werden, da die Gefahr 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 verminderten Methotrexat-Clearance führen. Dementsprechend ist die Verschreibung von NSAR bei hoch dosierter Methotrexat-Therapie zu vermeiden (siehe unten).

*Herzglykoside (z. B. Digoxin):* NSAR können die Herzinsuffizienz verschlimmern, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) vermindern und die Plasmaspiegel von Herzglykosiden erhöhen. Eine Kontrolle des Serum-Digoxinspiegels wird empfohlen.

*Mifepriston:* NSAR sollen 8-12 Tage nach der Gabe von Mifepriston nicht eingenommen werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston verringern können.

*Sulfonylharnstoffe:* NSAR können die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

*Zidovudin:* Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen. Es kann ein erhöhtes Risiko für Hämatoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Zidovudin und NSAR bestehen. Blutbilder 1-2 Wochen nach Beginn der gemeinsamen Anwendung werden empfohlen.

***Ibuprofen (wie auch andere NSAR) soll nur mit Vorsicht in Kombination mit den folgenden Substanzen eingenommen werden:***

*Moclobemid:* Verstärkt die Wirkung von Ibuprofen.

*Phenytoin, Lithium:* Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Phenytoin oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Die Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist notwendig und es wird empfohlen, die Serum-Phenytoin-Spiegel zu kontrollieren.

*Diuretika und Antihypertensiva:* Diuretika und ACE-Hemmer können die Nephrotoxizität von NSAR erhöhen. NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmern und Betablockern, verringern. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers oder Angiotension-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen führen. Dies ist gewöhnlich reversibel. Daher ist eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten müssen angewiesen werden, ausreichend Flüssigkeit zu trinken, und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte ist für die Zeit unmittelbar nach Beginn der Kombinationstherapie in Betracht zu ziehen.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika oder ACE-Hemmern kann zu einer Hyperkaliämie führen. Eine sorgfältige Überwachung des Kaliumspiegels ist notwendig.

*Captopril:* Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Ibuprofen der Wirkung von Captopril, die Natriumausscheidung zu verstärken, entgegenwirkt.

*Aminoglykoside:* NSAR können die Ausscheidung von Aminoglykosiden verlangsamen und deren Toxizität verstärken.

*Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):* Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

*Ciclosporin:* Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter NSAR erhöht. Diese Wirkung kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

*Cholestyramin:* Eine gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin und Ibuprofen führt zu einer verlangsamten und verminderten Resorption (25 %) von Ibuprofen. Diese Arzneimittel sollen im Abstand von mindestens einer Stunde angewendet werden.

*Tacrolimus:* Erhöhtes Risiko der Nephrotoxizität.

*Methotrexat:* Das Risiko einer möglichen Wechselwirkung zwischen einem NSAR und Methotrexat ist auch im Zusammenhang mit einer niedrig dosierten Behandlung mit Methotrexat zu berücksichtigen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei jeder Kombinationsbehandlung ist die Nierenfunktion zu überwachen. Vorsicht ist geboten, wenn sowohl ein NSAR als auch Methotrexat innerhalb von 24 Stunden gegeben werden, da die Plasmaspiegel von Methotrexat ansteigen können, was zu einer erhöhten Toxizität führt (siehe oben).

*Ritonavir:* Kann die Plasmakonzentrationen von NSAR erhöhen.

*Probenecid oder Sulfinpyrazon:* Kann die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern. Die Harnsäure ausscheidende Wirkung dieser Substanzen wird vermindert.

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

*Kortikosteroide:* Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

*Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogrel)* Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

*Alkohol, Bisphosphonate und Oxpentifyllin (Pentoxifyllin):* Können die gastrointestinalen Nebenwirkungen und das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen verstärken.

*Baclofen:* Erhöhte Baclofentoxizität.

*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 etwa 80-100 % erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofendosis soll in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Inhibitoren angewendet 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 bzw. die Entwicklung des Embryos/Fetus ungünstig beeinflussen.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, Herzfehlbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter

1 % bis auf 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 Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, 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 Ibuprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Falls Ibuprofen bei Frauen angewendet wird, die eine Schwangerschaft anstreben oder sich im ersten oder zweiten Trimester einer Schwangerschaft befinden, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme 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 Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/- Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
  - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann (siehe oben)
- die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
  - Hemmung der Wehentätigkeit (Uteruskontraktionen), mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs.

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

#### Stillzeit

Ibuprofen wird in die Muttermilch ausgeschieden, aber bei therapeutischen Dosen während einer kurzfristigen Anwendung scheint das Risiko einer Auswirkung auf den Säugling unwahrscheinlich. Wenn jedoch eine längere Behandlung verordnet wird, soll ein vorzeitiges Abstillen in Betracht gezogen werden.

#### Fertilität

Es gibt Hinweise darauf, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, durch eine Beeinflussung des Eisprungs (Ovulation) die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.4). Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen eine Untersuchung auf Unfruchtbarkeit durchgeführt wird, ist ein Absetzen von Ibuprofen in Betracht zu ziehen.

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

Da bei der Anwendung von Ibuprofen in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindelgefühl auftreten können, kann in Einzelfällen das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal mit tödlichem Verlauf, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Verdauungsbeschwerden (Dyspepsie), Bauchschmerzen, Teerstuhl (Meläna), Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Die Nebenwirkungen sind meist dosisabhängig. Insbesondere das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen von Ibuprofen in Gruppen nach der MedDRA-Terminologie zusammen mit ihrer Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Eine Verschlimmerung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis) bei gleichzeitiger Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika ist beschrieben worden. Dies hängt möglicherweise mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika zusammen. Die Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung wurden unter Ibuprofen beobachtet. Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) 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 (Fatigue), Nasenbluten und Hautblutungen
	Nicht bekannt	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Pruritus, Purpura und

		Exantheme sowie Asthmaanfälle (ggf. mit Hypotonie)
	Selten	Lupus-erythematodes-Syndrom
	Sehr selten	Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Atemnot (Dyspnoe), Tachykardie, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Depression, Verwirrtheit, Halluzinationen
	Sehr selten	Psychotische Reaktionen
	Nicht bekannt	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Somnolenz, Vertigo, Müdigkeit, Unruhe, Schwindel, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit
	Sehr selten	Aseptische Meningitis
	Nicht bekannt	Optikusneuritis, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Selten	Toxische Amblyopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Tinnitus
	Nicht bekannt	Eingeschränktes Hörvermögen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Rhinitis, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Dyspepsie, Bauchschmerzen und Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhö, Obstipation
	Häufig	Gastrointestinale Ulzera, manchmal mit Blutung und Perforation (siehe Abschnitt 4.4), okkulten Blutverlust, der zu Anämie, Teerstuhl (Meläna), Hämatemesis führen kann, Stomatitis ulcerosa, Colitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn, Komplikationen von Colondivertikeln (Perforation, Fistel)
	Gelegentlich	Gastritis
	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, intestinale Strikturen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei Langzeitanwendung, Lebersversagen, akute Hepatitis, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des	Gelegentlich	Photosensitivität, Hautausschläge

Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Alopezie, nekrotisierende Fasziiitis). In Ausnahmefällen können bei einer Varizelleninfektion schwere Hautinfektionen und Weichgewebekomplikationen auftreten
	Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Entwicklung von Ödemen insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, die mit Nierenversagen einhergehen kann
	Sehr selten	Nierenpapillennekrose bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Unwohlsein
Herzerkrankungen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, akutes Lungenödem, Ödeme
	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie, Vaskulitis
Untersuchungen	Selten	Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serumtransaminasen und alkalischer Phosphatase, Abnahme der Hämoglobin- und Hämatokritwerte, Hemmung der Thrombozytenaggregation, verlängerte Blutungszeit, Abnahme von Serumcalcium, Anstieg des Harnsäurespiegels im Blut

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

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

#### 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**

##### Toxizität

Symptome können ab Dosen über 80-100 mg/kg auftreten. Bei Dosen von über 200 mg/kg besteht die Gefahr von schweren Symptomen, die jedoch von Person zu Person stark variieren. Eine Dosis von 560 mg/kg bei einem Kind im Alter von 15 Monaten führte zu einer schweren Intoxikation, 3,2 g bei einem 6-Jährigen zu einer leichten bis mittelschweren Intoxikation, 2,8-4 g bei einem 1½-Jährigen und 6 g bei einem 6-Jährigen zu einer schweren Intoxikation auch nach Magenspülung, 8 g bei einem Erwachsenen zu einer mittelschweren Intoxikation und > 20 g bei einem Erwachsenen zu einer sehr schweren Intoxikation. 8 g, die einem 16-Jährigen verabreicht wurden, beeinträchtigten die Niere, und 12 g in Kombination mit Alkohol, die einem Teenager verabreicht wurden, führten zu einer akuten tubulären Nekrose.

##### Symptome

Die vorherrschenden Symptome betreffen gastrointestinale Beschwerden z. B. Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen (möglicherweise auch mit Blut), sowie Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrtheit und Nystagmus. Bei hohen Dosen Bewusstlosigkeit, Krämpfe (vor allem bei Kindern). Bradykardie, Abfall des Blutdrucks. Metabolische Azidose, Hypernatriämie, Wirkungen auf die Niere, Hämaturie. Mögliche Wirkungen auf die Leber. Hypothermie und akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sind gelegentlich berichtet worden.

Bei längerer Einnahme höherer als der empfohlenen Dosen oder bei Überdosierung kann es zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie kommen.

##### Behandlung

Falls gerechtfertigt, Magenspülung, Kohle. Bei gastrointestinalen Beschwerden, Antazida. Im Falle einer Hypotonie intravenöse Flüssigkeitsgabe und bei Bedarf inotrope Unterstützung. Für eine ausreichende Diurese sorgen. Korrektur von Säure-Basen- und Elektrolytstörungen. Sonstige symptomatische Therapie.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate, ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein NSAR mit entzündungshemmender, analgetischer und fiebersenkender Wirkung. Tierexperimentelle Schmerz- und Entzündungsmodelle zeigten, dass Ibuprofen wirksam die Prostaglandinsynthese hemmt. Beim Menschen lindert Ibuprofen möglicherweise durch eine Entzündung verursachte oder damit verbundene Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ibuprofen hat eine hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenaseaktivität. Darüber hinaus hat Ibuprofen eine hemmende Wirkung auf ADP (Adenosindiphosphat) oder die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide

gleichzeitig verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigten, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

Ibuprofen hemmt die Prostaglandinsynthese im Uterus, wobei es intrauterine Erholung und aktiven Druck, die periodischen Uteruskontraktionen (Wehentätigkeit) und die in den Blutkreislauf abgegebene Prostaglandinmenge reduziert. Es wird angenommen, dass diese Veränderungen die Linderung der Menstruationsschmerzen erklären. Ibuprofen hemmt die renale Prostaglandinsynthese, was bei Risikopatienten zu Niereninsuffizienz, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Prostaglandine stehen im Zusammenhang mit der Ovulation. Die Anwendung von Arzneimitteln, die die Prostaglandinsynthese hemmen, kann daher die Fruchtbarkeit der Frau beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Ibuprofen wird mit einer Bioverfügbarkeit von 80-90 % schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die höchsten Serumkonzentrationen werden ein bis zwei Stunden nach Einnahme erreicht. Bei Verabreichung mit Nahrung sind die Serumspitzenkonzentrationen niedriger und werden langsamer erreicht als bei Einnahme auf nüchternen Magen. Nahrung beeinflusst die Gesamtbioverfügbarkeit nicht wesentlich.

### Verteilung

Ibuprofen wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (99 %). Bei Erwachsenen weist Ibuprofen ein geringes Verteilungsvolumen von etwa 0,12-0,2 l/kg auf.

### Biotransformation

Ibuprofen wird in der Leber durch Cytochrom P450, bevorzugt CYP2C9, schnell zu zwei primären inaktiven Metaboliten, 2-Hydroxyibuprofen und 3-Carboxyibuprofen, metabolisiert. Nach Einnahme des Arzneimittels können etwas weniger als 90 % einer oralen Dosis Ibuprofen im Urin als oxidative Metaboliten und deren Glukuronkonjugate nachgewiesen werden. Eine sehr geringe Menge an Ibuprofen wird unverändert im Urin ausgeschieden.

### Elimination

Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt sowohl schnell als auch vollständig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Die Ausscheidung von Ibuprofen ist 24 Stunden nach der letzten Dosis praktisch abgeschlossen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Unter der Voraussetzung, dass keine Nierenfunktionsstörung vorliegt, gibt es zwischen jüngeren und älteren Patienten nur geringe, klinisch nicht bedeutsame Unterschiede hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils und der Ausscheidung im Urin.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion wurden erhöhte Werte von ungebundenem (S)-Ibuprofen, höhere AUC-Werte für (S)-Ibuprofen und größere Werte der enantiomeren AUC-Verhältnisse (S/R) als bei gesunden Kontrollpersonen berichtet. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialyse erhalten, betrug die mittlere freie Fraktion von Ibuprofen etwa 3 % im Vergleich zu etwa 1 % bei gesunden Probanden. Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion kann zu einer Akkumulation von Ibuprofen-Metaboliten führen. Die Bedeutung dieses Effekts ist unbekannt. Die Metaboliten können durch Hämodialyse entfernt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine alkoholische Lebererkrankung mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung führte nicht zu wesentlich veränderten pharmakokinetischen Parametern.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und mäßiger Leberfunktionsstörung (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 im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant niedriger. Dies weist auf eine Beeinträchtigung der metabolischen Inversion von (R)-Ibuprofen in das aktive (S)-Enantiomer hin (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es gibt keine präklinischen Daten, die für die Sicherheitsbewertung von Bedeutung sind, abgesehen von dem, was bereits in dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels berücksichtigt wurde.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Hypromellose  
Stearinsäure  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Überzug für Ibuprofen Zentiva 400 mg Filtabletten:

Hypromellose  
Macrogol  
Talkum  
Titandioxid (E171)

### **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 Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Filmtabletten sind in PVC/Alu-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen:

Ibuprofen Zentiva 400 mg: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 100, 250 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**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tschechische Republik

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 140762

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. August 2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

04.2025

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.