

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen**ratiopharm****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS***IBU-ratiopharm direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Beutel enthält 200 mg Ibuprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Glucose und Sorbitol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen.

Weißes bis nahezu weißes Pulver mit Zitronengeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete***IBU-ratiopharm* wird angewendet zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber.*IBU-ratiopharm* wird angewendet bei Kindern ab 20 kg Körpergewicht (ab 6 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen.**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 anzuwendende Ibuprofendosis hängt vom Alter und Körpergewicht des Kindes ab.

Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die empfohlene Dosis 7 bis 10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis, bis zu einer maximalen Tagesgesamtdosis von 30 mg/kg Körpergewicht.

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis	Maximale Tagesdosis
20 kg bis 29 kg (6–9 Jahre)	200 mg Ibuprofen (1 Beutel)	600 mg Ibuprofen (3 Beutel)
30 kg bis 39 kg (10–11 Jahre)	200 mg Ibuprofen (1 Beutel)	800 mg Ibuprofen (4 Beutel)
≥ 40 kg (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren)	200–400 mg Ibuprofen (1–2 Beutel)	1.200 mg Ibuprofen (6 Beutel)

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten. Die empfohlene maximale Tagesdosis darf nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund des möglichen Nebenwirkungsspektrums (siehe Abschnitt 4.4) wird bei älteren Patienten eine sorgfältige Überwachung empfohlen.

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

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

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

Wenn bei Erwachsenen die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage bei Fieber bzw. mehr als 4 Tage zur Behandlung von Schmerzen erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Das Pulver muss nicht zusammen mit Flüssigkeit eingenommen werden; das Pulver löst sich auf der Zunge auf und wird mit dem Speichel geschluckt. Diese Darreichungsform kann in Situationen angewendet werden, in denen keine Flüssigkeiten zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit empfindlichem Magen wird insbesondere empfohlen, Ibuprofen während der Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödemem oder Urtikaria im Zusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Vergangenheit
- Ungeklärte Blutbildungsstörungen
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie
- Zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Nierenfunktionsstörung
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- Schwere Dehydratation (durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Ibuprofen in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden, da das Risiko für Ulzeration und gastrointestinale Blutungen erhöht ist (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.3).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, 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.

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten 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, sollte 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, sollten 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, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) (siehe Abschnitt 4.5).

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

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. ≤ 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 *IBU-ratiopharm* 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 Haut- und Weichteilkomplikationen während einer Varizellen-Infektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion 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.

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Ibuprofen ist bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankung insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika mit Vorsicht anzuwenden, da berücksichtigt werden muss, dass die Hemmung von Prostaglandin zu Flüssigkeitsretention und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen kann. Bei Anwendung bei diesen Patienten sollte die Dosis von Ibuprofen so niedrig wie möglich gehalten und die Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden.

Ibuprofen kann über eine Beeinflussung der Nierenperfusion auch bei Patienten, die zuvor nicht an Nierenerkrankungen gelitten haben, zur Retention von Natrium, Kalium und Flüssigkeit führen. Dadurch kann es bei prädisponierten Patienten zu Ödemen oder sogar zu Herzinsuffizienz oder Hypertonie kommen.

Wie auch bei anderen NSAR kann die länger dauernde Anwendung von Ibuprofen zu Papillennekrosen und anderen pathologischen Nierenveränderungen führen. Es wurden Fälle einer akuten interstitiellen Nephritis mit Hämaturie und Proteinurie sowie gelegentliche Fälle eines nephrotischen Syndroms berichtet. Fälle renaler Toxizität wurden auch bei Patienten, bei denen Prostaglandine kompensatorisch zur Aufrechterhaltung der Nierenperfusion erforderlich sind, beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Anwendung von NSAR durch die dosisabhängige Reduktion der Prostaglandinbildung zu einer Reduktion des renalen Blutflusses bis hin zur manifesten renalen Dekompensation führen. Das höchste Risiko für das Auftreten dieser Reaktion besteht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen, bei Einnahme von Diuretika oder ACE-Hemmern sowie bei älteren Patienten. Nach Absetzen der NSAR-Therapie folgt im Allgemeinen eine Wiederherstellung des Zustandes vor Behandlungsbeginn.

Ibuprofen sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) – es kann ein erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis bestehen (siehe Abschnitt 4.8).
- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrurie).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich

- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn);
- bei Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz;
- bei eingeschränkter Nierenfunktion (da bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten kann);
- bei Dehydratation;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronischer Schwellung der Nasenschleimhaut oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Ibuprofen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Allergische Reaktionen

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

Weitere Informationen

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

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

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Arzneimittelübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte 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, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

Bei Anwendung von NSAR können durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Wechselwirkungen bei diagnostischen Untersuchungen:

- Blutungszeit (kann nach Absetzen der Behandlung einen Tag lang verlängert sein)
- Blutzuckerkonzentration (kann sinken)
- Kreatinin-Clearance (kann abnehmen)
- Hämatokrit oder Hämoglobin (kann sinken)
- Blut-Harnstoff-Stickstoff-Konzentrationen und Kreatinin- und Kaliumwerte im Serum (können ansteigen)
- Leberfunktionstests: erhöhte Transaminasenwerte

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Bestandteile

Glucose

Dieses Arzneimittel enthält Glucose aufgrund von Isomalt. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sorbitol (E420)

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol aufgrund von Isomalt. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ibuprofen (wie andere NSAR) sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen eingenommen werden:

Andere NSAR, einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxinspiegel und der Serum-Phenytoinspiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 bis 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potentials 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).

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Glucocorticoide

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

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen. Bei manchen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein und eine Kontrolle der Nierenfunktion sollte zu Beginn einer Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Abständen im weiteren Verlauf in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Cholestyramin

Die gleichzeitige Behandlung mit Cholestyramin und Ibuprofen führt zu einer verzögerten und verminderten (25 %) Resorption von Ibuprofen. Die beiden Arzneimittel sollten daher in mindestens zweistündigem Abstand gegeben werden.

Methotrexat

NSAR hemmen die tubuläre Sekretion von Methotrexat; zusätzlich können bestimmte metabolische Wechselwirkungen auftreten, die eine Reduktion der Methotrexat-Clearance zur Folge haben. Die Gabe von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen. Daher ist die Anwendung von NSAR bei hoch dosierter Methotrexat-Therapie zu vermeiden. Auch bei niedrig dosierter Therapie ist das Risiko potenzieller Wechselwirkungen mit Methotrexat in Betracht zu ziehen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei kombinierter Therapie sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

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 Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle bestehen.

Aminoglykoside

NSAR können die Elimination von Aminoglykosiden verlangsamen und ihre Toxizität erhöhen.

Sulfonylharnstoffe

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) können den hypoglykämischen Effekt von Sulfonylharnstoffen verstärken. Bei gleichzeitiger Einnahme wird eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Zidovudin

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

Ciclosporin, Tacrolimus

Die gleichzeitige Anwendung mit NSAR kann aufgrund einer verminderten renalen Prostaglandinsynthese das Risiko für Nephrotoxizität erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Pentoxifyllin

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Ibuprofen in Kombination mit Pentoxifyllin erhalten, kann das Blutungsrisiko ansteigen, weshalb eine Überwachung der Blutungszeit empfohlen wird.

CYP2C9-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (Substrat von CYP2C9) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um ca. 80 bis 100 % erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen nachgewiesen. Bei gleichzeitiger Gabe starker CYP2C9-Inhibitoren sollte eine Senkung der Ibuprofen-Dosis in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn hoch dosiertes Ibuprofen zusammen mit Voriconazol oder Fluconazol verabreicht wird.

Pflanzenextrakte

Ginkgo biloba kann das Risiko für Blutungen in Zusammenhang mit NSAR erhöhen.

Mifepriston

Bei Anwendung von NSAR innerhalb von 8 bis 12 Tagen nach Gabe von Mifepriston kann die Wirkung von Mifepriston vermindert sein.

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

Alkohol

Aufgrund des erhöhten Risikos für erhebliche gastrointestinale Nebenwirkungen, einschließlich Blutungen, sollte die Anwendung von Ibuprofen bei Personen mit chronischem Alkoholkonsum (14-20 Einheiten/Woche oder mehr) vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen erhöhte sich von unter 1 % auf ungefähr 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-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Ibuprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Ibuprofen während des ersten und zweiten Schwan-

gerschaftstrimenons 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. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Ibuprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Ibuprofen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten 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 Ibuprofen im dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Ibuprofen und seine Metaboliten gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosen eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, 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 bestimmungsgemäßer Einnahme hat Ibuprofen allgemein einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Da bei der Anwendung von Ibuprofen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Magen-Darm-Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

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

Auflistung der 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 Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1 200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1 800 mg für Zäpfchen.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Rhinitis
	Sehr selten	Im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von Ibuprofen Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten empfohlen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse /antibiotische Therapie vorliegt. Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung wurden unter der Anwendung von Ibuprofen beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) zu sein.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie und hämolytische Anämie. Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall).
	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Depression, Verwirrtheit, Orientierungsstörung, psychotische Reaktionen, Angst

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
	Sehr selten	Optikusneuritis, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Selten	Reversible toxische Optikusneuropathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus, Vertigo, Hörverluste
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Asthma, Bronchospasmus, Dyspnoe
Herzerkrankungen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie, Vasculitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden wie Dyspepsie, Sodbrennen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Flatulenz, Obstipation und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.
	Gelegentlich	Gastritis, gastrointestinale Ulcera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4).
	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria, Pruritus, Purpura (einschließlich allergischer Purpura)
	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) Alopezie In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizellen-Infektion kommen (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie, erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut
	Sehr selten	Verminderte Harnausscheidung und Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In den meisten Fällen einer klinisch relevanten Einnahme von NSAR entwickelten sich lediglich Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen oder, seltener, Diarrhoe. Nystagmus, Tinnitus, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel und gastrointestinale Blutungen können auch auftreten. Bei schwereren Vergiftungen kann sich eine zentralnervöse Toxizität mit Benommenheit oder mitunter Erregung sowie Orientierungsstörung, Bewusstlosigkeit oder Koma manifestieren. Mitunter treten bei den Patienten Krampfanfälle auf. Bei Kindern sind auch myoklonische Anfälle möglich. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Vermutlich aufgrund der Wirkung zirkulierender Gerinnungsfaktoren kann die Prothrombinzeit verlängert bzw. die INR erhöht sein. Akutes Nierenversagen, Leberschädigung, Hypotonie, Hypothermie, Atemdepression und Zyanose können auftreten. Bei Asthmatikern ist eine Exazerbation der Asthma-Erkrankung möglich.

Behandlung

Die Therapie sollte symptomatisch und supportiv erfolgen. Dies umfasst die Freihaltung der Atemwege und die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen bis zur Stabilisierung. Wird der Patient innerhalb einer Stunde nach Ingestion von mehr als 400 mg/kg Körpergewicht vorstellig, ist eine Magenspülung oder orale Gabe von Aktivkohle angezeigt. Wenn Ibuprofen bereits resorbiert wurde, sollte die renale Ausscheidung des sauren Ibuprofens durch Gabe von alkalischen Substanzen beschleunigt werden. Häufige oder lang anhaltende Krampfanfälle sind mit Diazepam oder Lorazepam i.v. zu behandeln. Je nach klinischem Zustand des Patienten können auch andere Maßnahmen angezeigt sein. Bei Asthma sollten Bronchodilatoren eingesetzt werden. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Die Nieren- und Leberfunktion ist engmaschig zu überwachen.

Nach Ingestion potenziell toxischer Mengen sollten die Patienten mindestens vier Stunden lang beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum/Antiphlogistikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen und Schwellungen sowie Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ibuprofen wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, mit einer Bioverfügbarkeit von 80–90 %. Die Serumhöchstkonzentrationen waren 2,25–2,5 Stunden (Median) nach Gabe von Ibuprofen Pulver zum Einnehmen im nüchternen Zustand erreicht.

Verteilung

Ibuprofen ist extensiv (zu 99 %) an Plasmaproteine gebunden.

Bei Erwachsenen weist Ibuprofen ein geringes Verteilungsvolumen von etwa 0,12–0,2 l/kg auf.

Biotransformation

Ibuprofen wird in der Leber durch das Enzym Cytochrom P450, vorzugsweise CYP2C9, rasch zu zwei primären inaktiven Metaboliten, 2-Hydroxyibuprofen und 3-Carboxyibuprofen, metabolisiert. Nach oraler Aufnahme des Arzneimittels können etwas weniger als 90 % einer oralen Dosis von

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen ratiopharm

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 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.

Kinder

Bei gewichtsangepasster therapeutischer Dosierung (5 bis 10 mg/kg Körpergewicht) bei Kindern ab 1 Jahr scheint die systemische Exposition gegenüber Ibuprofen ähnlich wie bei Erwachsenen zu sein.

Nierenfunktionsstörung

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 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 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).

Leberfunktionsstörung

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 durchschnittlich 2-fache Verlängerung der Halbwertszeit beobachtet und das enantiomere AUC-Verhältnis (S/R) war signifikant geringer als das von gesunden Kontrollpersonen. 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

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden.

Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien an Ratte und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternal toxischen 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

Isomalt (enthält Glucose und Sorbitol)

Citronensäure

Acesulfam-Kalium (E950)

Glyceroldistearat (Ph.Eur.) (Typ I)

Zitronen-Aroma (bestehend aus: natürlichen Aromaextrakten, Maltodextrin, all-rac- α -Tocopherol (E307))

IBU-ratiopharm[®] direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

ratiopharm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosis-Beutel aus folgenden Schichten: PET (außen)/Aluminiumfolie/PE (innen).

Packungsgrößen mit 10, 12, 20 und 24 Einheiten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

94807.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Oktober 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig