

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deltaran® 300 mg Filmtabletten
Deltaran® 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGDeltaran 300 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 300 mg Dexibuprofen.

Deltaran 400 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 400 mg Dexibuprofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMDeltaran 300 mg Filmtabletten:

Weiß, runde Filmtabletten ohne Bruchrille, ca. 11,2 mm × 5,2 mm.

Deltaran 400 mg Filmtabletten:

Weiß, oblonge Filmtabletten, mit beidseitiger Bruchrille, ca. 18,2 mm × 8,2 mm × 5,9 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Deltaran wird angewendet bei Erwachsenen für die:

- symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen).
- symptomatische Behandlung akuter Schmerzen bei primärer Dysmenorrhoe.
- symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosis sollte je nach Schweregrad der Erkrankung und der Beschwerden des Patienten angepasst 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 maximale Einzeldosis beträgt 400 mg, die maximale Tagesdosis beträgt 1 200 mg Dexibuprofen.

Die 400 mg Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden. Die Tablette sollte zum Teilen auf eine harte Oberfläche gelegt und mit beiden Zeigefingern oder Daumen nach unten gedrückt werden.

Schmerzen und Entzündungen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen

Die empfohlene Dosis beträgt 600 bis 900 mg Dexibuprofen täglich, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen, z. B. 400 mg zweimal am Tag oder 300 mg zwei- bis dreimal am Tag. Die Dosis kann für Patienten mit akuten Beschwerden oder bei Exazerbation auf bis zu 1 200 mg Dexibuprofen pro Tag erhöht werden.

Schmerzen bei Dysmenorrhoe

Die empfohlene Dosis beträgt 600 bis 900 mg Dexibuprofen täglich, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen, z. B. 400 mg zweimal am Tag oder 300 mg zwei- bis dreimal am Tag.

Leichte bis mäßig starke Schmerzen

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Dexibuprofen täglich, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen. Wenn eindeutig erforderlich, kann die Tagesdosis bei Patienten mit akuten Schmerzzuständen (z. B. bei chirurgischer Entfernung von Zähnen) vorübergehend auf 1 200 mg erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Dexibuprofen wurde bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit wurden nicht belegt, daher wird Dexibuprofen in diesen Altersgruppen nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Anpassung der Dosierung erforderlich. Trotzdem müssen aufgrund der erhöhten Anfälligkeit von älteren Patienten für gastrointestinale Nebenwirkungen eine individuelle Dosisreduktion und Beurteilung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollten die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis beginnen und genau überwacht werden.

Nierenfunktionsstörung

Die Anfangsdosis sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung reduziert werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Im Allgemeinen werden NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) eher mit Nahrung eingenommen, um vor allem bei chronischer Anwendung gastrointestinale Irritationen zu reduzieren. Wenn die Tabletten mit einer Mahlzeit oder kurz danach eingenommen werden, kann der Wirkungseintritt bei manchen Patienten verzögert sein.

4.3 Gegenanzeigen

Dexibuprofen darf nicht angewendet werden bei Patienten

- mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere NSAR oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z. B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis, Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme auslösen.
- mit gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR).
- mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei voneinander unabhängige Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).

- mit ungeklärten Blutbildungsstörungen.
- mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen.
- mit aktivem Morbus Crohn oder aktiver Colitis ulcerosa.
- mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) (siehe Abschnitt 4.4).
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min).
- mit schwerer Dehydratation (z. B. verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).
- mit schwerer Leberfunktionsstörung.
- im dritten Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2, sowie gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Vorsicht ist geboten bei Patienten:

- mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) und Mischkollagenose, da ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis besteht (siehe Abschnitt 4.8).
- mit angeborener Störung des Porphyrin-Metabolismus (z. B. akute intermittierende Porphyrie).
- mit gastrointestinalen Erkrankungen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.8).
- mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz, da über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung berichtet wurde.
- mit Nierenfunktionsstörungen, da es zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion kommen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).
- mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.
- mit allergischer Rhinitis, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), da ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sogenanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.

Andere NSAR:

Die gleichzeitige Anwendung von Deltaran mit anderen NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten treten häufiger Nebenwirkungen unter NSAR-Therapie auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, unter Umständen mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Risiken:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warn-

symptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese, zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Hämorrhagie oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), Alkoholismus und älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) in Betracht gezogen werden, ebenso wie für jene Patienten, die sich einer begleitenden Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko steigern können, unterziehen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere ältere Patienten, sollten alle abdominalen Symptome (insbesondere GI-Blutungen) melden, vor allem zu Beginn der Behandlung. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, oral oder parenteral applizierte Antikoagulantien (z. B. Heparin oder seine Derivate, Vitamin-K-Antagonisten wie Acenocumarol oder Warfarin und nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien wie Rivaroxaban, Apixaban oder Dabigatran), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei Patienten, die Dexibuprofen erhalten, gastrointestinale Blutungen oder Ulzera auftreten, ist die Behandlung sofort abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer Anamnese von entzündlichen gastrointestinalen Erkrankungen (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeit

So wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen, ohne vorherige Wirkstoff-Exposition, auftreten.

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

Respiratorische Reaktionen

Bei Patienten mit bestehendem oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma oder allergischen Erkrankungen kann es zu einem Bronchospasmus kommen.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/

oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit der 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. $\leq 1\ 200$ mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist. Obwohl begrenzte Daten zum arteriellen thrombotischen Risiko von Dexibuprofen vorliegen, kann angenommen werden, dass das Risiko bei Dexibuprofen in hohen Dosen (1 200 mg/Tag) jenem mit hoch dosiertem Ibuprofen (2 400 mg/Tag) ähnlich ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Dexibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (1 200 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 Dexibuprofen (1 200 mg/Tag) erforderlich sind.

Renale und hepatische Wirkungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die an Leber- und Nierenerkrankungen leiden; das Risiko für Flüssigkeitsretention, Ödeme und eine Verschlechterung der Nierenfunktion muss in Betracht gezogen werden. Wenn Dexibuprofen bei diesen Patienten angewendet wird, sollte die Dosierung so niedrig wie möglich gehalten werden und die Nierenfunktion sollte regelmäßig überprüft werden.

Wie andere NSAR kann Dexibuprofen mit Nebenwirkungen im renalen System im Zusammenhang stehen, die zu Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis, Papillennekrose, nephrotischem Syndrom und akutem Nierenversagen führen können (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Wie alle NSAR kann Dexibuprofen den Plasmaspiegel von Harnstoff und Kreatinin erhöhen.

Wie andere NSAR kann Dexibuprofen eine vorübergehende leichte Erhöhung einiger Leberwerte und einen signifikanten Anstieg der Werte für SGOT und SGPT bewirken. Steigen diese Parameter deutlich an, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Analgetika, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Daher sind Kombinationen mit Ibuprofen oder anderen

NSAR (einschließlich rezeptfreien Präparaten und selektiven COX-2-Hemmern) zu vermeiden.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon tödlich, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung steroidfreier entzündungshemmender Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.8) in sehr seltenen Fällen berichtet. Patienten scheinen das höchste Risiko für diese Reaktionen schon früh im Verlauf der Therapie zu haben, wobei der Beginn der Reaktion in den meisten Fällen innerhalb des ersten Monats der Behandlung auftritt. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Produkten wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Dexibuprofen sollte beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerwiegender Hautreaktionen wie Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Hypersensibilität abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Dexibuprofen bei Vorliegen einer Varizelleninfektion zu vermeiden.

Blutgerinnung

So wie andere NSAR kann Dexibuprofen die Thrombozytenaggregation reversibel hemmen und die Blutungszeit verlängern. Vorsicht ist daher bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder einer anderen Blutgerinnungsstörung geboten und wenn Dexibuprofen gemeinsam mit oralen Antikoagulantien gegeben wird (siehe Abschnitt 4.5).

Ergebnisse präklinischer Untersuchungen weisen darauf hin, dass der thrombozytenaggregationshemmende Effekt von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Gabe von NSAR wie Dexibuprofen beeinträchtigt sein kann. Diese Interaktion könnte den protektiven kardiovaskulären Effekt verringern. Ist eine gleichzeitige Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure indiziert, ist daher besondere Vorsicht erforderlich, wenn die Anwendungsdauer über eine Kurzzeitanwendung hinausgeht (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Deltaran 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 Deltaran zur Behandlung von 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.

**Kopfschmerzen durch Medikamenten-
übergebrauch**

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 Kopfschmerzen durch übermäßigen Arzneimittelgebrauch (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.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtshalber sollten Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Dexibuprofen erhalten, regelmäßigen Kontrollen unterzogen werden (Nieren- und Leberfunktion, Funktion des hämatologischen Systems/Blutbild).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Informationen basieren auf Erfahrungen mit Dexibuprofen und anderen NSAR. Im Allgemeinen sollten NSAR nur mit Vorsicht mit anderen Arzneimitteln, die das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen, gastrointestinaler Blutungen oder einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion erhöhen können, kombiniert werden.

Nicht empfohlene Kombinationen:**Andere NSAR und Salicylate (Acetylsalicylsäure als Schmerzmittel)**

Eine gleichzeitige Einnahme mit anderen NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, ist zu vermeiden, da durch die gleichzeitige Gabe verschiedener NSAR das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure (zur Plättchenaggregationshemmung)

Die gleichzeitige Verabreichung von Dexibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl keine Daten für Dexibuprofen verfügbar sind, kann angenommen werden, dass eine ähnliche Wechselwirkung zwischen Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen, bei dem es sich um das pharmakologisch wirksame Enantiomer von Ibuprofen handelt) und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure besteht.

Methotrexat:

NSAR hemmen die tubuläre Sekretion von Methotrexat und bestimmte metabolische Wechselwirkungen können auftreten, die zu einer reduzierten Methotrexat-Clearance führen. Die Anwendung von Dexibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen. Darum sollte die gleichzeitige Anwendung von NSAR mit hohen Dosen Methotrexat vermieden werden.

Kombinationen, die eine vorsichtige Anwendung erfordern:**Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Betarezeptorblocker oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) und Diuretika:**

NSAR können die Wirkung dieser Arzneimittel abschwächen. Bei einigen Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (z. B. bei dehydrierten Patienten oder älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Betarezeptorblockers oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit einem Cyclooxygenase-Hemmer zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, das aber gewöhnlich reversibel ist. Daher ist eine solche Arzneimittelkombination vor allem bei älteren Patienten nur mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten müssen ausreichend hydriert sein, eine Kontrolle der Nierenwerte ist nach Beginn der Kombinationstherapie in regelmäßigen Abständen in Erwägung zu ziehen. Diuretika können das Risiko einer Nephrotoxizität von NSAR erhöhen.

Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und Aminoglykosid-Antibiotika

Durch die Verminderung der renalen Prostaglandinsynthese kann bei einer kombinierten Behandlung mit NSAR die Nephrotoxizität verstärkt werden. Während einer Kombinationstherapie ist die Nierenfunktion streng zu überwachen, insbesondere bei älteren Patienten.

Corticosteroide

Das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen kann verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulantien

NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Heparin oder seinen Derivaten, Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Acenocumarol, Warfarin) und nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (z. B. Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran) verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Dexibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle des Serum-Lithiumspiegels ist nötig, eine Kontrolle der Serum-Digoxinspiegel und der Serum-Phenytoinspiegel wird empfohlen.

Methotrexat

Das mögliche Risiko von Interaktionen bei Behandlung mit geringen Methotrexat-Dosen ist zu berücksichtigen, insbesondere bei

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

Sulfonylharnstoffe

Klinische Untersuchungen ergaben Wechselwirkungen zwischen NSAR und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen). Obwohl bisher keine Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen oder Dexibuprofen und Sulfonylharnstoffen berichtet wurden, wird bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels als Vorsichtsmaßnahme empfohlen.

Chinolon-Antibiotika

Tierexperimentelle Daten deuten 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 die Entwicklung von Krampfanfällen erhöht sein.

CYP2C9-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Dexibuprofen und CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Dexibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um ca. 80–100% erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Dexibuprofen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Inhibitoren angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Dexibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu Hyperkaliämie führen (Überprüfungen des Serum-Kaliums werden empfohlen).

Zidovudin (Azidothymidin)

Es besteht ein erhöhtes Risiko für hämatologische Toxizität, wenn NSAR in Kombination mit Zidovudin angewendet werden. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Hämarrhosien und Hämatomen bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden.

Probenecid und Sulfipyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfipyrazon enthalten, können die Elimination von Ibuprofen verzögern.

Baclofen

Nach Therapiebeginn mit Ibuprofen kann sich eine Baclofen-Toxizität entwickeln.

Pemetrexed

Hohe Dosen von NSAR können die Pemetrexed-Konzentration erhöhen. Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) sollte die gleichzeitige Anwendung von Dexibuprofen in hoher Dosis 2 Tage vor und 2 Tage nach Verabreichung von Pemetrexed vermieden werden.

Alkohol

Exzessiver Alkoholkonsum während einer NSAR-Behandlung kann deren gastrointestinale Nebenwirkungen verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofötale Entwicklung negativ beeinflussen.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen war von weniger als 1 % bis auf etwa 1,5% erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryofötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten (siehe Abschnitt 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Deltaran 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 Deltaran während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Deltaran 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 Einnahme von Deltaran ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Deltaran sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer

- 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 selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann,
- Hemmung von Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Deltaran im dritten Drittel der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Ibuprofen wird geringfügig in die Muttermilch ausgeschieden. Stillen unter Dexibuprofen ist möglich, falls die Dosierung niedrig und die Behandlungsdauer kurz ist.

Fertilität

Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, können die Fertilität reversibel beeinträchtigen und werden für Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Dexibuprofen in Betracht gezogen werden.

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

Deltaran hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit einer hohen Dosis Dexibuprofen kann die Reaktionsfähigkeit des Patienten eingeschränkt sein, wenn Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit oder Sehstörungen als Nebenwirkungen auftreten. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Tätigkeiten eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen). Bei Einzelgaben oder kurzzeitiger

Anwendung von Dexibuprofen sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass das Risiko dexibuprofeninduzierter Nebenwirkungen weitgehend vergleichbar ist mit jenem von racemischem Ibuprofen, siehe auch Abschnitt 5.1.

Am häufigsten treten gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal mit letalem Ausgang, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind überwiegend dosisabhängig und unterscheiden sich interindividuell, insbesondere das Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten:	< 1/10 000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

¹ Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Diese Nebenwirkung steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR. Wenn während der Anwendung von Deltaran Zeichen einer Infek-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitiis) wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR beschrieben. ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Störungen der Hämatopoese (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). ²
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Juckreiz, Purpura und Hautausschläge sowie Asthmaanfälle (gegebenenfalls mit Blutdruckabfall). ³ Angioödem.
	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Atemnot, Tachykardie und Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock. Verschlimmerung von Asthma. ³

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angstzustände.
	Selten	Psychotische Reaktionen, Depression, Verwirrung, Halluzination.
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Zentralnervöse Störungen, wie Kopfschmerzen, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Müdigkeit.
	Sehr selten	Aseptische Meningitis. ⁴
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen.
	Selten	Toxische Amblyopie.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus.
	Selten	Hörstörungen.
Herzkrankungen	Sehr selten	Ödeme, Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt. ⁵
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie, Vaskulitis.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Rhinitis.
	Sehr selten	Bronchospasmen (vorwiegend bei Asthmatikern).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden, wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Sodbrennen, Erbrechen und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können. ⁶
	Häufig	Gastrointestinale Ulzera, gelegentlich mit Blutung und Perforation (siehe Abschnitt 4.4); Meläna; Hämatemesis; ulzerative Stomatitis; Kolitis; Exazerbation von entzündlichen Darmerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4); Komplikationen der Dickdarmdivertikel (Perforation, Fistel).
	Gelegentlich	Gastritis.
	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis; Ausbildung intestinaler, diaphragmaartiger Strikturen.
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Leberfunktionsstörungen (in der Regel reversibel).
	Sehr selten	Hepatische Dysfunktion; Leberschäden, vor allem bei Langzeitbehandlung; Leberversagen; akute Hepatitis und Gelbsucht.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hautausschläge.
	Sehr selten	Erythema multiforme; Alopezie; Photosensitivitätsreaktionen; bullöse Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom; akute toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).
	Nicht bekannt	Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz; nephrotisches Syndrom; interstitielle Nephritis, die mit Nierenversagen einhergehen kann.
	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut; erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut.

¹⁻⁶ Siehe Unterabschnitt „c Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ für weitere Informationen

tion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Virellinfektion kommen.

² Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Erste Anzeichen von Störungen der Hämatopoese sind: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Ulzera in der Mundhöhle, grippeartige Symptome, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen ist dem Patienten anzuweisen, das Arzneimittel umgehend abzusetzen, jede Form der Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu unterlassen und einen Arzt aufzusuchen.

³ Erkrankungen des Immunsystems

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Juckreiz, sowie Asthmaanfälle auftreten, ist der Patient anzuweisen, in diesem Fall umgehend einen Arzt zu informieren und Deltaran nicht mehr einzunehmen.

Sollte eine der schweren allgemeinen Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, die schon nach der ersten Dosis vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

⁴ Aseptische Meningitis

Der pathogene Mechanismus der arzneimittelinduzierten aseptischen Meningitis ist nicht vollständig verstanden. Jedoch weisen verfügbare Daten über NSAR-assoziierte aseptische Meningitis auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hin (aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Einnahme des Arzneimittels und dem Abklingen der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels).

Erwähnenswert hierbei sind Einzelfälle, bei denen während der Behandlung mit Ibuprofen Symptome aseptischer Meningitis (wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung) bei Patienten mit bestehender Autoimmunerkrankung (wie systemischer Lupus erythematoses, Mischkollagenose) beobachtet wurden.

⁵ Herzkrankungen

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). Obwohl begrenzte Daten zum arteriellen thrombotischen Risiko von Dexibuprofen vorliegen, kann angenommen werden, dass das Risiko bei Dexibuprofen in hohen Dosen (1 200 mg/Tag) jenem im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibuprofen (2 400 mg/Tag) ähnlich ist.

⁶ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Der Patient sollte angewiesen werden, umgehend das Arzneimittel abzusetzen und einen Arzt aufzusuchen, falls stärkere Abdominalschmerzen, Meläna oder Hämatemesis auftreten.

d. 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

Dexibuprofen besitzt eine geringe akute Toxizität, hohe Einzeldosen von 54 g Ibuprofen (äquivalent zu ca. 27 g Dexibuprofen) wurden überlebt. Die meisten Überdosierungen verliefen asymptomatisch. Symptome können ab Dosen über 80–100 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht auftreten. Symptome treten üblicherweise innerhalb von 4 Stunden auf. Hauptsächlich sind dies milde Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Benommenheit, Kopfschmerzen, Nystagmus, Tinnitus und Ataxie. Selten sind mittelschwere oder schwere Symptome wie gastrointestinale Blutungen, Hypotonie, Hypothermie, metabolische Azidose, Krampfanfälle, Nierenfunktionsstörungen, Koma, Atemnotsyndrom des Erwachsenen und vorübergehende Episoden von Apnoe (bei Kleinkindern nach Einnahme großer Mengen). Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten.

Die Behandlung ist symptomatisch, es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Mengen, für die es unwahrscheinlich ist, Symptome hervorzurufen (weniger als 50 mg Dexibuprofen pro kg Körpergewicht), sollten mit Wasser verdünnt werden, um gastrointestinale Störungen zu minimieren. Im Falle einer Einnahme von bedeutenden Mengen sollte Aktivkohle verabreicht werden.

Eine Magenentleerung durch Emesis ist nur innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme in Betracht zu ziehen. Eine Magenspülung sollte nur erwogen werden, wenn potentiell lebensbedrohliche Mengen der Substanz eingenommen wurden und die Magenspülung innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt werden kann. Forcierte Diurese, Hämodialyse oder Hämo-perfusion scheinen nicht hilfreich zu sein, da Dexibuprofen stark an Plasmaproteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäurederivate
ATC-Code: M01AE14

Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen) ist das pharmakologisch aktive Enantiomer von Ibuprofen, ein nichtselektives NSAR. Es wird angenommen, dass der Wirkmechanismus auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese beruht. Beim Menschen reduziert es Schmerzen, Entzündungen und Fieber und

hemmt reversibel die ADP- und kollagen-stimulierte Thrombozytenaggregation.

Klinische Brückenstudien zum Vergleich der Wirksamkeit von racemischem Ibuprofen und Dexibuprofen bei Osteoarthritis über eine Behandlungsdauer von 15 Tagen, bei Dysmenorrhoe, einschließlich Schmerzsymptomatik, und bei Zahnschmerzen zeigen zumindest Nichtunterlegenheit von Dexibuprofen im empfohlenen 1:2 Dosisverhältnis gegenüber racemischem Ibuprofen.

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). Obwohl keine Daten für Dexibuprofen verfügbar sind, kann angenommen werden, dass eine ähnliche Wechselwirkung zwischen Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen, bei dem es sich um das pharmakologisch wirksame Enantiomer von Ibuprofen handelt) und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure besteht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Nach oraler Verabreichung wird Dexibuprofen gut und hauptsächlich im Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden, ähnlich wie bei konventionellen Ibuprofen-Präparaten, ca. 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Allerdings sind Ibuprofen-Präparate erhältlich, bei denen die Resorption im Gastrointestinaltrakt schneller erfolgt, resultierend in Spitzenplasmakonzentrationen bereits innerhalb einer Stunde nach Einnahme (z. B. Ibuprofen-Natrium). Jedoch konnte bis jetzt weder für Ibuprofen noch für Dexibuprofen ein direkter Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration und der Zeit bis zum Einsetzen der klinischen Wirkung nachgewiesen werden. Außerdem werden Informationen hinsichtlich der "Zeit bis zum Einsetzen der klinischen Wirksamkeit" verschiedener Ibuprofen-Formulierungen als widersprüchlich angesehen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Dexibuprofen beträgt etwa 99 %.

Biotransformation und Elimination

Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten voll-

ständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär, eliminiert. Die Halbwertszeit für die Elimination beträgt 1,8–3,5 Stunden.

Nahrungsaufnahme

Die Verabreichung von 400 mg Dexibuprofen mit einer fettreichen Mahlzeit verzögert das Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (von 2,1 Stunden nüchtern auf 2,8 Stunden mit fettreicher Nahrung) und reduziert die maximale Plasmakonzentration (von 20,6 auf 18,1 µg/ml, was klinisch nicht relevant ist), hat aber keinen Einfluss auf das Ausmaß der Resorption.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Aufgrund pharmakokinetischer Studien mit Ibuprofen bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfiehlt sich bei diesen Patienten eine Reduktion der Dosis. Vorsicht ist auch aufgrund der Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Ausscheidung von Dexibuprofen ist etwas geringer bei Patienten mit Leberzirrhose.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Brückenstudien zur Toxizität bei einmaliger und mehrmaliger Verabreichung, Reproduktionstoxizität und Mutagenität zeigten, dass das toxikologische Profil von Dexibuprofen mit jenem von Ibuprofen vergleichbar ist, und lassen kein weiteres spezifisches, toxikologisches oder karzinogenes Risiko für den Menschen erkennen. Ibuprofen hemmt die Ovulation beim Kaninchen und beeinträchtigt die Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung von Prostaglandinsynthese-Hemmern, einschließlich Ibuprofen (meist in höheren als den therapeutisch eingesetzten Dosen), bei trächtigen Tieren zu erhöhtem Prä- und Postimplantationsverlust, embryofötaler Letalität und erhöhten Inzidenzen von Missbildungen führte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Calcium, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin, Talkum, Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**Deltaran 300 mg Filmtabletten**

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100 × 1 und 500 × 1 Filmtabletten in durchsichtigen und farblosen Blisterstreifen aus PVC/PVDC/Aluminium.

Deltaran 400 mg Filmtabletten

4, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100 × 1 und 500 × 1 Filmtabletten in durchsichtigen und farblosen Blisterstreifen aus PVC/PVDC/Aluminium.

Klinikpackungen mit
10 × 20/50/100 Filmtabletten
50 × 20/50/100 Filmtabletten
100 × 20/50/100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmore GmbH
Gildestr. 75
49479 Ibbenbüren
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Deltaran 300 mg Filmtabletten: 49606.01.00
Deltaran 400 mg Filmtabletten: 49606.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Juli 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt