



Ibuprofen PUREN Granulat 400 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibuprofen PUREN Granulat 400 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Portionsbeutel mit 3,067 g Granulat enthält 400 mg Ibuprofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Leicht gelbliches, feinkörniges Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von
 – leichten bis mäßig starken Schmerzen
 – Fieber

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Ibuprofen PUREN wird bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 7 bis 10 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 30 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten.

Bei Beschwerden, die länger als 4 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Siehe untenstehende Tabelle.

Art und Dauer der Anwendung:

Ibuprofen PUREN wird in Flüssigkeit (zum Beispiel in einem Glas Wasser) aufgelöst. Die Lösung wird während oder nach einer Mahlzeit getrunken.

Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Ibuprofen PUREN während der Mahlzeiten einzunehmen.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

NSAR müssen bei älteren Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da diese anfälliger für Nebenwirkungen sind und ein erhöhtes Risiko für potenziell letale gastrointestinale Hämorrhagien, Ulzerationen oder Perforation besteht (siehe Abschnitt 4.4). Ist eine Behandlung notwendig, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet werden. Die Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und abgebrochen werden, wenn sich kein Erfolg einstellt oder eine Unverträglichkeit auftritt.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet und die Leberfunktion überwacht werden (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe auch Abschnitt 4.3.

4.3 Gegenanzeigen

Ibuprofen PUREN ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem) nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAR) in der Vergangenheit
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen

peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)

- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) oder koronarer Herzerkrankung
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6)
- signifikanter Dehydrierung (verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
- ungeklärten Blutbildungsstörungen

sowie bei:

- Kindern unter 40 kg (12 Jahren), da diese Dosisstärke aufgrund des höheren Wirkstoffgehaltes nicht geeignet ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Ibuprofen PUREN in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Patienten mit Asthma sollten vor Anwendung von Ibuprofen ärztlichen Rat einholen (siehe unten).

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten). Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit NSAR behandelt werden, sollten hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen regelmäßig ärztlich untersucht werden.

Sonstige Hinweise:

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

- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8).
- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie).
- im ersten und zweiten Trimenon einer Schwangerschaft.
- in der Stillzeit.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei gastrointestinalen Erkrankungen einschließlich chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte;
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz;
- bei eingeschränkter Nierenfunktion;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- bei gestörter Hämatopoese;

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Portionsbeutel	max. Tagesdosis in Anzahl der Portionsbeutel
≥ 40 kg (Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	1 Portionsbeutel (entsprechend 400 mg Ibuprofen)	3 Portionsbeutel (entsprechend 1.200 mg Ibuprofen)

Ibuprofen PUREN Granulat 400 mg



- bei Blutgerinnungsstörungen;
- bei Allergien, Heuschnupfen, chronischer Schwellung der Nasenschleimhaut, Nasenpolypen, chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen oder Bronchialasthma;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.

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.

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 (siehe Abschnitt 4.5), 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, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

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

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern 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 letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Bei ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ibuprofen PUREN abgesetzt werden.

Auswirkungen auf die Nieren

Ibuprofen kann – wegen seiner Wirkung auf die renale Perfusion – auch bei Patienten, die vorher nicht an einer Nierenerkrankung litten, eine Natrium-, Kalium- und Flüssigkeitsretention verursachen. Dies kann bei prädisponierten Patienten Ödeme verursachen oder sogar zu einer Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck führen.

Wie bei anderen NSAR führte eine Langzeitbehandlung mit Ibuprofen bei Tieren zu Nierengewebschädigungen (Papillennekrosen) und anderen pathologischen Veränderungen der Nieren. Beim Menschen wurden Fälle von akuter interstitieller Nephritis mit Hämaturie, Proteinurie und gelegentlich nephrotischem Syndrom berichtet. Fälle von Nierentoxizität wurden außerdem bei Patienten beobachtet, bei denen Prostaglandine eine kompensatorische Rolle beim Erhalt der renalen Perfusion spielen. Bei diesen Patienten kann eine An-

wendung von NSAR zu einer dosisabhängigen Verminderung der Prostaglandinbildung und – sekundär – der renalen Durchblutung führen, was eine offenkundige renale Dekompensation beschleunigen kann. Die Patienten mit dem stärksten Risiko diese Reaktion zu erleiden sind diejenigen mit renaler Dysfunktion, Herzinsuffizienz, hepatischer Dysfunktion, diejenigen, die Diuretika und ACE-Hemmer einnehmen, sowie ältere Patienten. Einem Abbruch der NSAR-Therapie folgt im Allgemeinen eine Wiederherstellung des Zustandes vor der Behandlung.

Andere Vorsichtsmaßnahmen

Bronchospasmus, Urtikaria oder Angioödem können bei Patienten mit Asthma bronchiale, chronischer Rhinitis, Sinusitis, Nasenpolypen, Adenoiden oder allergischen Erkrankungen in der Vorgeschichte begünstigt werden.

Ibuprofen kann Anzeichen oder Symptome einer Infektion (Fieber, Schmerzen und Schwellungen) maskieren.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe Abschnitt 4.8). Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen PUREN bei Vorliegen einer Varizelleninfektion zu vermeiden.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. 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.

Während der Behandlung mit Ibuprofen wurden in einigen Fällen Symptome einer aseptischen Meningitis wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischem Lupus erythematodes, gemischter Bindegewebskrankung) beobachtet.

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

Ibuprofen, der Wirkstoff von Ibuprofen PUREN, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten



Ibuprofen PUREN Granulat 400 mg

mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

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

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Patienten unter Ibuprofentherapie sollten Ihrem Arzt Anzeichen oder Symptome gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung, Sehstörungen oder andere die Augen betreffende Symptome, Hautausschlag, Gewichtszunahme oder Ödeme berichten.

Siehe Abschnitt 4.6 bezüglich weiblicher Fertilität.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit folgenden Arzneimitteln sollte vermieden werden:

Acetylsalicylsäure:

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

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

Andere NSARs einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Gabe 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 der Thrombozytenaggregation empfohlen.

Ticlopidin:

NSAR dürfen wegen des Risikos einer additiven Wirkung bei der Hemmung der Thrombozytenaggregation nicht gleichzeitig angewendet werden.

Methotrexat:

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

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

Moclobemid:

Verstärkung der Wirkung von Ibuprofen.

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

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

Diuretika und Antihypertensiva:

Diuretika und ACE-Hemmer können die Nephrotoxizität von NSAR verstärken. Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva einschließlich ACE-Hemmern und Betarezeptorenblockern abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten) 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 müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung

gezogen werden.

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

Captopril:

Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Ibuprofen der die Natriumausscheidung verstärkenden Wirkung des Captoprils 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 nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Cholestyramin:

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

Tacrolimus:

Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.

Zidovudin:

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen. Während einer gleichzeitigen Anwendung von Zidovudin und NSARs kann ein erhöhtes Risiko für eine Hämatoxizität bestehen. 1 – 2 Wochen nach Beginn einer Kombinationsbehandlung wird eine Bestimmung der Thrombozytenzahl empfohlen.

Ritonavir:

Kann die Plasmakonzentrationen von NSARs erhöhen.

Probenecid und Sulfinpyrazon:

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern. Die Harnsäure ausscheidende Wirkung dieser Substanzen wird vermindert.

Ibuprofen PUREN Granulat 400 mg



Chinolonanantibiotika:

Patienten, die NSAR und Chinolone einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko Krampfanfälle zu entwickeln.

Sulfonylharnstoffe:

NSAR können die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken. Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung wird eine Überwachung der Blutglucosespiegel empfohlen.

Corticosteroide:

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

Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogrel und Ticlopidin):

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale 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 kardiovaskulärer Missbildungen war von weniger als 1 % auf bis zu annähernd 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 Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantären Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- die Mutter und das Kind 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, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit:

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird jedoch eine längere Behandlung verordnet, sollte ein Abstillen erwogen werden.

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

Ibuprofen hat im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da bei der Anwendung von Ibuprofen PUREN in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schläfrigkeit, 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.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Ver-

dauungsbeschwerden, 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. Die Nebenwirkungen sind meist dosisabhängig. Insbesondere das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer. Andere bekannte Risikofaktoren siehe Abschnitt 4.4.

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).

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

Bei einer maximalen Tagesdosis von 1.200 mg treten weniger häufig Nebenwirkungen auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Untersuchungen:

Selten: Anstieg von Blutharnstoff-Stickstoff, Serumtransaminasen und alkalischer Phosphatase, Verminderung der Hämoglobin- und Hämatokritwerte, Hemmung der Thrombozytenaggregation, verlängerte Blutungszeit, Abnahme von Serumcalcium, Anstieg des Harnsäurespiegels im Blut.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, akutes Lungenödem, Ödem.

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, Nasenbluten und Hautblutungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, Müdigkeit, Erregung, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit.

Sehr selten: Aseptische Meningitis.



Ibuprofen PUREN Granulat 400 mg

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.
Selten: Toxische Amblyopie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis, Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Diarrhoe, Verstopfung.

Häufig: Gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch (siehe Abschnitt 4.4), okkulte Blutverluste, die eine Anämie verursachen können, Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Colitis, Exazerbation entzündlicher Darmerkrankungen, Komplikationen von Colondivertikeln (Perforation, Fisteln).

Gelegentlich: Gastritis.

Sehr selten: Ösophagitis, Pankreatitis, intestinale Strikturen.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz; nephrotisches Syndrom; interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann.

Sehr selten: Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Photosensitivität.

Sehr selten: Schwere Formen von Hautreaktionen (Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Alopezie, nekrotisierende Fascitis.

Nicht bekannt: Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (s. auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika 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 PUREN Zeichen einer Infektion 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.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Juckreiz, Purpura und Exantheme sowie Asthmaanfälle (manchmal mit Hypotonie). Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Ibuprofen PUREN nicht mehr einzunehmen.

Selten: Lupus-erythematodes-Syndrom.

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.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis, Gelbsucht.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Psychotische Reaktionen, Depression, Verwirrtheit, Halluzinationen.

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 aufge-

fordert, 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

a) Symptome einer Überdosierung
Die meisten Patienten, die klinisch signifikante Mengen NSAR geschluckt haben, werden lediglich Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder seltener Diarrhoe bekommen. Tinnitus, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel und gastrointestinale Blutungen können ebenfalls auftreten. Bei schwererer Vergiftung treten Störungen des zentralen Nervensystems, wie Benommenheit, gelegentlich Erregung und Desorientiertheit oder Koma auf. Gelegentlich erleiden die Patienten Krampfanfälle. Kinder können auch myoklonische Krämpfe entwickeln. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten und die Prothrombinzeit/INR kann verlängert sein, möglicherweise durch die Wirkung zirkulierender Gerinnungsfaktoren. Akutes Nierenversagen, Zerfall von Leberzellen, Blutdruckabfall, Atemdepression und Cyanose können auftreten. Bei Asthmatikern ist eine Exazerbation des Asthmas möglich.

b) Behandlung

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen und das Freihalten der Atemwege sowie Überwachung der Herzfunktion und der Vitalzeichen einschließen, bis sich der Zustand stabilisiert hat. Wenn ein Patient innerhalb einer Stunde nach Einnahme von mehr als 400 mg pro kg Körpergewicht vorstellig wird, sind eine Magenspülung und die Verabreichung von Aktivkohle angezeigt. Wurde Ibuprofen PUREN bereits resorbiert, können alkalische Substanzen gegeben werden, um die Ausscheidung der Säure Ibuprofen über den Urin zu fördern. Bei häufigen oder verlängerten Krämpfen sollten diese mit intravenösem Diazepam oder Lorazepam behandelt werden. Bei Asthma müssen Bronchodilatoren gegeben werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutischen Gruppe: Nichtsteroidale 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. Bei Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen oder damit verbundene Schwellungen und Fieber. Ibuprofen

Ibuprofen PUREN Granulat 400 mg



hat eine hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenaseaktivität. Darüber hinaus hat Ibuprofen eine hemmende Wirkung auf ADP (Adenosindiphosphat) oder die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

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 Acetylsalicylsäuredosen 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, maximale Plasmaspiegel werden 1 – 2 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

Ibuprofen wird rasch im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung liegt bei annähernd 99 %.

Metabolisierung

Ibuprofen wird in der Leber metabolisiert (Hydroxylierung, Carboxylierung).

Elimination

Bei gesunden Patienten beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 2,5 Stunden. Die pharmakologisch inaktiven Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren (90 %), aber auch über das biliäre System ausgeschieden.

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-Darmtrakt.

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 Tierarten (Kaninchen, Ratte, Maus). Reproduktionsstudien 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Gelatinehydrolysat, wasserfreie Citronensäure, Saccharin-Natrium 2 H₂O, Citronenaroma, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Innen mit Aluminiumfolie beschichtete Siegelrandbeutel in Faltschachteln mit

20 Portionsbeuteln

50 Portionsbeuteln (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

22155.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Juli 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07. November 2003

10. STAND DER INFORMATION

01.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig