

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nurofen 400 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 400 mg Ibuprofen

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sorbitol (E420) 36,6 mg/Kapsel

Ponceau 4R (E124) 0,79 mg/Kapsel

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Rote, ovale transparente Weichkapseln aus Gelatine mit dem Aufdruck Nurofen Logo mit weißer Tinte. Jede Kapsel ist etwa 10,3 mm breit und etwa 16,9 mm lang.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 40 kg Körpergewicht (12 Jahre oder älter) zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen wie Kopf-, Regel-, Zahnschmerzen sowie Fieber und Schmerzen im Zusammenhang mit Erkältungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht (12 Jahre oder älter):

Anfangsdosis 1 Kapsel (400 mg) mit Wasser einnehmen. Sofern notwendig kann eine weitere Kapsel alle 6 Stunden eingenommen werden. Die maximale Tagesdosis von 3 Kapseln (1200 mg) sollte innerhalb von 24 Stunden nicht überschritten werden.

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

Bei Symptomen, die bei Erwachsenen länger als 3 Tage bei Fieber und länger als 4 Tage bei Schmerzen andauern, oder wenn sich die Symptome verschlechtern, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Die Einnahme von Nurofen kurz nach einer Mahlzeit, kann den Wirkeintritt verzögern. Wenn dieser Fall eintritt, sollte nicht mehr Nurofen eingenommen werden, als in Abschnitt 4.2 (Dosierung) beschrieben bzw. bis das entsprechende Dosierungsintervall erreicht ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Patienten besonders sorgfältig überwacht werden.

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).

Kinder und Jugendliche:

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Kapseln nicht kauen.

Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Nurofen während einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R (E124) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in der Vergangenheit.

Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR.

Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).

Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Patienten mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen.

Patienten mit ungeklärten Blutbildungsstörungen.

Stark dehydrierte Patienten (hervorgerufen durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).

Letztes Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

Jugendliche unter 40 kg Körpergewicht oder Kinder unter 12 Jahren.

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 gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Patienten mit bestimmten Krankheiten, die sich verschlimmern können:

- systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed

connective tissue disease) – erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8);

- angeborene Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, siehe Abschnitt 4.8);
- bei Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8);
- eingeschränkte Nierenfunktion, da sich die Nierenfunktion verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8);
- Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8);
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Nurofen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.
- Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden oder mit allergischen Erkrankungen in der Anamnese, 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.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Nurofen 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 Nurofen 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.

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Nurofen in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte wegen eines erhöhten Nebenwirkungsrisikos vermieden werden (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 4.2).

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.

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

Nurofen 400 mg Weichkapseln



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

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).

Schwere Hautreaktionen

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

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Ibuprofen unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. Es wird empfohlen, die Anwendung von Nurofen während einer Varizelleninfektion zu vermeiden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitsanlagerung, Bluthochdruck 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 Ibuprofen 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.

Sonstige Hinweise:

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

Ibuprofen, der Wirkstoff von Nurofen, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Gabe von Nurofen 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 Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch (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.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analogika-Nephropathie) führen. Das Risiko

wird durch Salzverlust und Dehydrierung möglicherweise erhöht.

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

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.

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

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Nurofen nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Ponceau 4R (E124) und kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer:

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).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von Nurofen 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 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Glucocorticoide:

Da diese das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt (gastrointestinale Ulzera oder Blutungen) erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRIs):

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen:

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

Probenecid und Sulfinpyrazon:

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

Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Angiotensin-II Antagonisten:

NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Beta-rezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass 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 Flüssigkeitsaufnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Kaliumsparende Diuretika:

Die gleichzeitige Gabe von Nurofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Methotrexat:

Die Gabe von Nurofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

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.

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. Es besteht ein erhöhtes Risiko hämatologischer Toxizität, wenn NSAR zusammen mit Zidovudin verabreicht werden.

Sulfonylharnstoffe:

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonyl-

harnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Chinolon-Antibiotika:

Tierexperimentelle Daten deuten auf ein erhöhtes Risiko von Krampfanfällen bei gleichzeitiger Gabe von NSAR mit Chinolon-Antibiotika hin. Patienten, die NSAR und Chinolon-Antibiotika einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.

Mifepriston:

Innerhalb von 8–12 Tage nach Mifepriston Gabe sollten NSAR nicht verabreicht werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston verringern kann.

CYP2C9-Hemmer:

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

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. 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 postimplantärem 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.

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

wendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehr-tägigen 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 Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann (siehe oben);
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein Thrombozyten-aggregationshemmender 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 Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert.

Stillzeit

Ibuprofen und seine Abbauprodukte können in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung, mit der empfohlenen Dosierung zur Anwendung bei Schmerzen und Fieber, eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach dem Absetzen der Therapie reversibel.

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

Patienten, bei denen während der Anwendung von Nurofen Benommenheit, Schwindel oder Sehstörungen auftreten, sollten die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen vermeiden. Bei einmaliger Einnahme oder kurzzeitiger Anwendung von Ibuprofen sind normalerweise keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt ge-

Nurofen 400 mg Weichkapseln



wordenen 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.

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet und können sich wie folgt äußern:

- unspezifische allergische Reaktionen und anaphylaktischer Schock
- Reaktionen des Respirationstraktes, z. B. Asthma, Verschlimmerung von Asthma, Bronchospasmus, Luftnot,
- verschiedene Hautreaktionen, z. B. Pruritus, Urtikaria, Angioödem und seltener exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme).

Der Patient ist anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen und Nurofen abzusetzen, wenn eine der oben genannten Reaktionen auftritt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Anwendung von Nurofen 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.

Unter der Anwendung von Ibuprofen wurde 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.

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. In diesen Fällen ist der Patient anzuweisen das Arzneimittel sofort abzusetzen, jegliche Selbstbehandlung mit Analgetika oder Antipyretika zu unterlassen und umgehend einen Arzt zu informieren.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall).

Sehr selten: schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall (anaphylaktischer Schock, Angioödem oder schwerer Schock). Verschlimmerung von Asthma und Bronchospasmus.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus, eingeschränktes Hörvermögen.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Nicht bekannt: Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: arterielle Hypertonie, Vasculitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Beschwerden wie Verdauungsstörungen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Diarrhoe, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich: gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch. Ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis

Sehr selten: Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen 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.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Verschiedenartige Hautausschläge

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 Varizelleninfektion kommen (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).

Nicht bekannt: Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichtempfindlichkeitsreaktionen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut. Erhöhte Harnstoffkonzentrationen im Blut.

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

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Untersuchungen

Selten: Erniedrigte Hämoglobinspiegel

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 <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Jugendlichen und Erwachsenen ist eine Dosiergrenze, welche Symptome einer Überdosierung hervorruft, nicht deutlich vor-

handen. Die Halbwertszeit bei einer Überdosierung beträgt 1,5–3 Stunden.

Symptome einer Überdosierung

Die meisten Patienten, welche eine klinisch relevante Überdosis an NSAR eingenommen haben, entwickeln lediglich die folgenden Symptome: Übelkeit und Erbrechen, epigastrische Schmerzen oder seltener Diarrhoe. Tinnitus, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutungen sind ebenfalls möglich. Bei schwerwiegenden Vergiftungen wird Toxizität im ZNS beobachtet, welche sich in Schwindel, Benommenheit, mitunter Erregung und Desorientiertheit oder Koma äußert. Bisweilen kommt es bei Patienten zu Krampfanfällen. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann es zu metabolischer Azidose und vermutlich auf Grund von Wechselwirkungen mit Gerinnungsfaktoren zur Verlängerung der Prothrombinzeit/INR kommen. Akutes Nieren- und Leberversagen kann ebenfalls auftreten. Bei Asthmatikern kann sich das Asthma verschlimmern.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Es sollte auf freie Atemwege und Überwachung der Herz- und Vitalzeichen geachtet werden, bis der Patient stabilisiert ist. Innerhalb 1 Stunde nach Einnahme einer potentiell toxischen Dosis kann die Gabe von Aktivkohle in Erwägung gezogen werden. Häufige oder verlängerte Krampfanfälle sollten mit intravenösem Diazepam oder Lorazepam behandelt werden. Bei Asthma können Bronchodilatoren gegeben werden. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Bei oraler Applikation wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert.

Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung, Konjugation) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Leber- und Nierenkranken 1,8–3,5 Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %.

Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe einer normal freisetzenden Arzneiform nach 1–2 Stunden erreicht. Nach oraler Gabe wird Ibuprofen schnell vom Gastrointestinaltrakt absorbiert. In einer pharmakokinetischen Studie (R07-1009) war der Zeitpunkt des maximalen Plasmaspiegels nach Nüchtereinnahme (median T_{max}) bei der normal freisetzenden Ibuprofen Arzneiform (Nurofen Tabletten) nach 90 min und bei Nurofen Weichkapseln nach 40 min erreicht. Ibuprofen ist noch über 8 Stunden nach Einnahme im Plasma nachweisbar.

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 haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen auf (Ventrikelseptumdefekte). In Tierstudien wurde beobachtet, dass die Gabe von NSAR, die dafür bekannt sind, die Prostaglandinsynthese zu hemmen, die Häufigkeit von Dystokie und eines verspäteten Geburtsvorganges erhöhen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Macrogol 600
Kaliumhydroxid
Gereinigtes Wasser

Kapselhülle
Gelatine
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph.Eur.) (E420)
Ponceau 4R (E124)
Gereinigtes Wasser

Druckinte

Titandioxid (E171)
Propylenglycol
Hypromellose (E464)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake PVC/PVdC Aluminium-Blisterpackung

Jede Blisterpackung enthält 2, 4, 6, 8, 10 oder 12 Weichkapseln. Die Blisterpackungen sind in einem Pappkarton verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Reckitt Benckiser Deutschland GmbH
Darwinstrasse 2–4
69115 Heidelberg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

78463.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung Zulassung:
20.11.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11.10.2018

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin