



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

IbuHEXAL 400 mg Filmtabletten
IbuHEXAL 600 mg Filmtabletten
IbuHEXAL 800 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

IbuHEXAL 400

1 Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen.

IbuHEXAL 600

1 Filmtablette enthält 600 mg Ibuprofen.

IbuHEXAL 800

1 Filmtablette enthält 800 mg Ibuprofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, oblonge, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen)
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Therapie rheumatischer Erkrankungen

Ibuprofen wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt zwischen 1.200 und 2.400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis für Erwachsene sollte höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

IbuHEXAL 400

Alter	Einzeldosis	maximale Tagesdosis
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1-2 Filmtabletten (entsprechend 400-800 mg Ibuprofen)	3-6 Filmtabletten (entsprechend 1.200-2.400 mg Ibuprofen)

IbuHEXAL 600

Alter	Einzeldosis	maximale Tagesdosis
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	½-1 Filmdtablette (entsprechend 300-600 mg Ibuprofen)	2-4 Filmdtabletten (entsprechend 1.200-2.400 mg Ibuprofen)

IbuHEXAL 800

Alter	Einzeldosis	maximale Tagesdosis
Erwachsene	1 Filmdtablette (entsprechend 800 mg Ibuprofen)	2-3 Filmdtabletten (entsprechend 1.600-2.400 mg Ibuprofen)

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von IbuHEXAL über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

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

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Menschen 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).

Art der Anwendung

Die Filmdtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) und nicht auf nüchternen Magen eingenommen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in der Vergangenheit
- ungeklärte Blutbildungsstörungen
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- schwere Dehydratation (verursacht z. B. durch Erbrechen, Diarrhö oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6)

zusätzlich für IbuHEXAL 400 und IbuHEXAL 600

- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren dürfen IbuHEXAL 400/- 600 nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen andere Ibuprofen-Zubereitungen mit geringerer Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

zusätzlich für IbuHEXAL 800

- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen IbuHEXAL 800 nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen andere Ibuprofen-Zubereitungen mit geringerer Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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).

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von IbuHEXAL in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Ulzerationen und Blutungen 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.

Das Risiko einer gastrointestinalen 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), sowie 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 Wirkstoffen, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen), insbesondere am Anfang der Therapie, melden. Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter IbuHEXAL 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).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen, Hypertonie und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag), möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. 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 IbuHEXAL 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.

Renale Wirkungen

Bei Patienten mit Dehydrierung ist zu Beginn einer Behandlung mit Ibuprofen Vorsicht geboten.

IbuHEXAL 400 und IbuHEXAL 600

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

Wie bei anderen NSAR hat die Langzeitbehandlung mit Ibuprofen zu einer renalen Papillennekrose und anderen pathologischen Veränderungen der Niere geführt. Nierentoxizität wurde auch bei Patienten, bei denen renale Prostaglandine eine kompensatorische Rolle in der Aufrechterhaltung der Nierenperfusion haben, beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Gabe eines NSAR eine dosisabhängige Reduktion der Prostaglandinsynthese und sekundär des renalen Blutflusses verursachen, was eine offene renale Dekompensation herbeiführen kann. Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Leberdysfunktion, Patienten, die Diuretika und ACE-Hemmer einnehmen und ältere Patienten haben das größte Risiko für eine solche Reaktion. Die Nierenfunktion sollte bei diesen Patienten überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Ein Abbruch der Behandlung mit NSAR führt in der Regel zur Erzielung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

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 (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, die Anwendung von IbuHEXAL bei Vorliegen einer Varizelleninfektion zu vermeiden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

IbuHEXAL 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 IbuHEXAL 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.

Sonstige Hinweise

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

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)



- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) – erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8)

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich

- bei Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sogenanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von IbuHEXAL ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

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

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

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

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

Im Allgemeinen kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

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

Sonstige Bestandteile

IbuHEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmdtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR, einschließlich COX-2-Inhibitoren, kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Digoxin, Phenytoin, Lithium

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

Colestyramin

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und Colestyramin kann die Resorption von Ibuprofen im Gastrointestinaltrakt verzögern und reduzieren (um 25 %). Die Arzneimittel sollten in einem Abstand von einigen Stunden eingenommen werden.

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

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung 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 IbuHEXAL und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle des Serum-Kaliums wird empfohlen).

Glucocorticoide

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

Antikoagulanzen

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

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

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

Methotrexat

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

Zidovudin

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

Ciclosporin

Das Risiko einer durch Ciclosporin hervorgerufenen nephrotoxischen Wirkung ist bei gleichzeitiger Gabe bestimmter NSAR erhöht. Diese Wirkung kann auch bei einer Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Mifepriston

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

Sulfonylharnstoffe

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von IbuHEXAL und Sulfonylharnstoffen wird vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus

Das Risiko einer Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht werden.

Probenecid und Sulfinpyrazon

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

Chinolon-Antibiotika

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

Aminoglykoside

NSAR können die Ausscheidung von Aminoglykosiden verringern.

Pflanzenextrakte

Ginkgo biloba kann das Risiko für Blutungen durch NSAR verstärken.

CYP2C9-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen mit CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (einem CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um etwa 80-100 % erhöhte Exposition von S(+)-Ibuprofen nachgewiesen. Bei gleichzeitiger Gabe von potenten CYP2C9-Inhibitoren sollte eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit Voriconazol oder Fluconazol gegeben 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. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter 1 % bis auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Darüber hinaus 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 1. und 2. Schwangerschaftstrimenons nur gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Falls Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des 1. oder 2. Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

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

Während des 3. Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein die Thrombozytenaggregation hemmender 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 3. Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert.

Stillzeit

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 eine längere Anwendung bzw. eine Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität

Die Anwendung von IbuHEXAL kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei 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 IbuHEXAL in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von IbuHEXAL Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen auftreten können, können im Einzelfall das Reaktionsvermögen sowie die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich verlaufend, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, 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 gastrointestinalen 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 (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Rhinitis

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

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen Anzeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob eine 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 Bewusstseinstörung beobachtet. Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) scheinen prädisponiert zu sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie und hämolytische Anämie)

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesem Fall ist dem Patienten anzuraten, das Arzneimittel sofort abzusetzen sowie jede Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu vermeiden und einen Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag und Juckreiz sowie Asthmaanfällen (möglicherweise mit Blutdruckabfall)

Es wurde von Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Behandlung mit NSAR berichtet. Diese können aus (a) nicht-spezifischen allergischen Reaktionen und Anaphylaxie, (b) Reaktionen der Atemwege, einschließlich Asthma, Verschlimmerung von Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe, oder (c) verschiedenen Hauterkrankungen, einschließlich verschiedenen Ausschlägen, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Angioödem und, eher selten, exfoliativen und bullösen Dermatosen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermaler Nekrolyse und multiformen Erythem) bestehen. Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend einen Arzt zu informieren und Ibuprofen nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Atemnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Bei Auftreten eines dieser Symptome, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angstgefühl

Selten: Depression, Verwirrheitszustand

Sehr selten: psychotische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit

Gelegentlich: Parästhesie, Schläfrigkeit

Selten: Optikusneuritis

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen. In diesem Fall ist der Patient anzuweisen, Ibuprofen abzusetzen und umgehend den Arzt zu informieren.

Selten: toxische Optikusneuropathie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörschädigung

Selten: Tinnitus, Vertigo, Hörverluste

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: arterielle Hypertonie, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Asthma, Bronchospasmus, Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhö, Obstipation und geringfügige Blutverluste im Gastrointestinaltrakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können

Häufig: gastrointestinale Ulzera, möglicherweise mit Blutung und Perforation, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Gastritis

Sehr selten: Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung intestinaler, diaphragmaartiger Strikturen

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis
Bei länger dauernder Gabe sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Hautausschläge (verschiedenartig), Nesselsucht, Juckreiz, Purpura

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Alopezie

Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichtempfindlichkeitsreaktionen

In Einzelfällen können schwere Hautinfektionen mit Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion auftreten (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: verminderte Harnausscheidung und Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz. Diese Symptome können Anzeichen einer Nierenerkrankung, manchmal einschließlich Nierenversagens, sein. Wenn diese Symptome auftreten oder sich verschlimmern, ist der Patient anzuweisen, Ibuprofen abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann

Selten: Nierengewebsschädigung (Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie, erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

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

Toxizität

Anzeichen und Symptome einer Toxizität wurden generell nicht bei Dosierungen unter 100 mg/kg KG bei Kindern oder Erwachsenen beobachtet. Allerdings kann in einigen Fällen eine unterstützende Behandlung nötig sein. Bei Kindern wurde beobachtet, dass sich Anzeichen und Symptome einer Toxizität nach Einnahme von 400 mg/kg KG oder mehr manifestieren.

Symptome einer Überdosierung

Bei den meisten Patienten, die erhebliche Mengen von Ibuprofen eingenommen haben, manifestieren sich die Symptome innerhalb von 4-6 Stunden. Die am häufigsten berichteten Symptome einer Überdosierung schließen

Übelkeit, Erbrechen (möglicherweise auch mit Blut), Bauchschmerzen, Lethargie und Benommenheit ein. Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) beinhalten Kopfschmerzen, Tinnitus, Schwindel, Krämpfe (vor allem bei Kindern einschließlich myoklonischer Krämpfe) und Bewusstseinsverlust. Nystagmus, Hypothermie, renale Wirkungen, gastrointestinale Blutungen, Koma, Apnoe, Diarrhö und ZNS- sowie Atemdepression wurden ebenso selten berichtet. Desorientierung, Erregung, Ohnmacht und kardiovaskuläre Toxizität, einschließlich Hypotonie, Bradykardie und Tachykardie wurden berichtet. Eine längere Anwendung in höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen. Akutes Nierenversagen und Leberschädigung können auftreten. Eine Verschlimmerung von Asthma ist bei Asthmatikern möglich. Die Prothrombinzeit/INR kann - vermutlich durch gestörte Wirkung der zirkulierenden Gerinnungsfaktoren - verlängert sein. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Erhebliche Überdosierungen werden generell gut vertragen, wenn keine anderen Arzneimittel eingenommen werden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Patienten sollten wie erforderlich symptomatisch behandelt werden. Innerhalb einer Stunde nach Einnahme einer potenziell toxischen Menge sollte die Gabe von Aktivkohle in Betracht gezogen werden. Alternativ sollte bei Erwachsenen innerhalb einer Stunde nach Einnahme einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosis eine Magenspülung in Betracht gezogen werden.

Eine gute Urinproduktion sollte sichergestellt sein.

Nieren- und Leberfunktion sollten engmaschig überwacht werden.

Patienten sollten für mindestens 4 Stunden nach Einnahme von potenziell toxischen Mengen beobachtet werden.

Regelmäßige oder anhaltende Krämpfe sollten mit intravenösem Diazepam behandelt werden. Andere Maßnahmen können in Abhängigkeit der klinischen Situation des Patienten erforderlich sein.

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, das sich über die Hemmung der Prostaglandinsynthese in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwiesen hat. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten 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.

Bei älteren Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede im pharmakokinetischen Profil beobachtet.

In einigen Studien geht Ibuprofen in sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in tierexperimentellen Studien vor allem in Form von Läsionen und Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden.

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

Ibuprofen stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Croscarmellose-Natrium
- mikrokristalline Cellulose
- Hypromellose
- Macrogol 400
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Talkum
- Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

IbuHEXAL 400

5 Jahre

IbuHEXAL 600 und *IbuHEXAL 800*

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10, 20, 50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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



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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

IbuHEXAL 400
12738.01.00

IbuHEXAL 600
14866.02.00

IbuHEXAL 800
6935.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

IbuHEXAL 400
Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Oktober 1988
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2003

IbuHEXAL 600
Datum der Erteilung der Zulassung: 29. August 1988
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2003

IbuHEXAL 800
Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Dezember 1989
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Februar 2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig