

**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 18. Oktober 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung	3
4. Verfahrensablauf	3
5. Anlage	5
6. Beschluss	23
7. Anhang	24
7.1 Prüfung nach §94 Absatz 1 SGB V	24
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B. Bewertungsverfahren	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	28
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	28
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)	28
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	28
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	28
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	28
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)	29
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	31
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	35

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
 - (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 - (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird in der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 im Abschnitt „Darreichungsformen“ die Angabe „Lösung / Suspension zum Einnehmen“ ersetzt durch die Angabe „Lösung / Pulver / Suspension zum Einnehmen“.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Pulver zum Einnehmen“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigelegt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Ibuprofen, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Zu im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Einwänden hinsichtlich der Behandlung von Kindern ist darauf hinzuweisen, dass der Wirkstoff Ibuprofen innerhalb der Festbetragsgruppe auch als Suspension zum Einnehmen oder als Sirup zum Festbetrag zur Verfügung steht, was altersgerechte Darreichungsformen für die Behandlung von Kindern sind. Die Behandlungsmöglichkeit von Kindern ab 6 Jahren, auch wenn sie noch keine Tabletten schlucken können, ist damit sichergestellt. Daher kommt der Darreichungsform „Pulver zum Einnehmen“ schon unter diesem Gesichtspunkt kein Alleinstellungsmerkmal hinsichtlich der Schmerzbehandlung von Kindern zu. Da IBU ratiopharm direkt 200 mg Pulver bei Kindern unter 6 Jahren bzw. unter 20 kg Körpergewicht gemäß Fachinformation ohnehin nicht anzuwenden ist, kommen in der zugelassenen Altersspanne in vielen Fällen bereits Filmtabletten als weitere mögliche Therapiealternative, wie vom Stellungnehmer selbst ausgeführt, in Frage. IBU ratiopharm direkt 400 mg Pulver ist erst ab 12 Jahren bzw. 40 kg Körpergewicht zugelassen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. März 2018 über die Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 6. August 2018 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. September 2018 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	06.03.2018	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	12.06.2018	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	10.07.2018	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	06.08.2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11.09.2018	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	18.10.2018	Beschlussfassung

Berlin, den 18. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs- größe	Präparatename	Hersteller
Ibuprofen Gruppe: 1B	Pulver zum Einnehmen	200 mg 400 mg (w)	20	IBU RATIOPHARM direkt	Ratiopharm

Anlage

Festbetragsgruppe:

Ibuprofen

Gruppe 1B

Gruppenbeschreibung

nicht verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen, normal freisetzend

Brausegranulat, Brause- / Film- / Kau- / Schmelztabletten, Granulat / Tabletten zur Herstellung einer Lösung / Suspension zum Einnehmen, Kapseln, Lösung / **Pulver** / Suspension **zum Einnehmen**, Sirup, Tabletten, überzogene Tabletten, Weichkapseln * **

Wirkstoff	Ibuprofen
Präparat	IBU RATIOPHARM direkt
Hersteller	Ratiopharm
Darreichungsform	Pulver zum Einnehmen
Einzelwirkstärke	200 mg 400 mg
Packungsgröße	20

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

** Gruppe befindet sich im Beschlussverfahren des G-BA zur Eingruppierung der Darreichungsform „Weichkapseln zum Zerbeißen“

Preis- und Produktstand: 01.02.2018

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.09.2010**Stand 01.02.2018****Ibuprofen****Gruppe: 1B**

nicht verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen, normal freisetzend

Kapseln, Weichkapseln, Tabletten, Film-, Brause-, Schmelz-, Kautabletten, Sirup, Brausegranulat, Granulat/Tabletten zur Herstellung einer Lösung/Suspension zum Einnehmen, Lösung/Suspension zum Einnehmen, überzogene Tabletten (z. B. Beutel)

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
20	100	3,43	
20	150	4,59	
40	100	5,09	
40	150	6,81	
200	10	2,46	
200	12	2,80	
200	14	3,12	
200	20	4,03	
200	24	4,59	
200	30	5,40	
200	40	6,59	
200	50	7,76	
292,6	10	3,05	
292,6	20	5,00	
400	6	2,53	
400	7	2,82	
400	10	3,63	
400	12	4,14	
400	14	4,63	
400	18	5,53	
400	20	5,97	
400	24	6,81	
400	30	7,97	
400	50	11,50	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der bis 31.12.2003 geltenden Fassung



WEBAPO InfoSystem
GKV-Spitzenverband

Stand: 01.02.2018 01.02.2018 11:20

PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform ABDA-DB	Menge	NG	APU / HAP	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11722469	IBU RATIOPHARM direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen	ратиopharm	Pulver	20	÷	2,92	3,47	6,69	-,-,-
11722423	IBU RATIOPHARM direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen	ратиopharm	Pulver	20	÷	4,04	4,79	8,95	-,-,-
2 Artikel insgesamt									



IBU RATIOPHARM direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen	20 St	RATIO	Taxe-EK:	3,47
P 11 722 469 Arzneimittel, Apo.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	6,69

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Beutel enthält:

 Ibuprofen 200 mg

 Isomalt

 entspricht: Glucose

 entspricht: Sorbitol

 Citronensäure

 Acesulfam kalium

 Glyceroldistearat

 Zitronen-Aroma

 entspricht: Aromastoffe, natürlich, naturidentisch

 entspricht: Maltodextrin

 entspricht: DL-α-Tocopherol

Bearbeitungsstand: 12.01.2018

IBU RATIOPHARM direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen	20 St	RATIO	Taxe-EK:	3,47
P 11 722 469 Arzneimittel, Apo.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	6,69

Anbieter	
Basisdaten	
Anbieternummer	25137
Name	ratiopharm GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	RATIO
Listen-/Etikettenbez (LF)	ratiopharm
Hauptadresse	
Straße:	Graf-Arco-Str. 3
Ort:	89079 Ulm/Donau
Land:	Deutschland (D)
IDF:	3087881
Weitere Adressen	
Großkundenanschrift:	89070 Ulm/Donau
Land:	Deutschland (D)
IDF:	3087881
Telefon	07 31/ 4 02-02
Telefax	07 31/ 4 02-78 32
Internet	www.ratiopharm.de
DFÜ für Bestellungen	08 00/ 6 17 35 23
Med.-wiss. Information	
Telefon	08 00/ 8 00 50 22
Telefax	08 00/ 5 89 40 83
Retouren	
Telefon	08 00/ 8 00 50 12
Telefax	08 00/ 6 73 78 97
KundenService	
Auftragsann.,Angeb./Bestell.f.Offiz.Bed.u.Ausk.über Lieferfähigkeit:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 10
Telefax	08 00/ 8 00 50 11
f.Krankenhaus-Versorg.Krankenhaus Apo.:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 13
Telefax	08 00/ 8 00 50 14
Med.-wissenschaftl. Fragen:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 22
Telefax	08 00/ 5 89 40 83
Notfall-Telefon	
außerhalb der Geschäftszeiten:	
Telefon	0 69/ 3 05-1 66 22

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

Jeder Beutel enthält 200 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Glucose, Sorbitol (Ph. Eur.)Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zum Einnehmen

Weißes bis nahezu weißes Pulver mit Zitro-
nengeruch.**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete****IBU-ratiopharm® direkt 200 mg Pulver
zum Einnehmen** ist zur kurzzeitigen
symptomatischen Behandlung von leichten
bis mäßig starken Schmerzen und/oder
Fieber indiziert.**IBU-ratiopharm® direkt 200 mg Pulver
zum Einnehmen** ist bei Kindern ab 20 kg
Körpergewicht (ab 6 Jahren), Jugendlichen
und Erwachsenen indiziert.**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**DosierungNebenwirkungen können minimiert wer-
den, wenn die zur Symptomkontrolle erfor-
derliche niedrigste wirksame Dosis über
den kürzest möglichen Zeitraum angewen-
det wird (siehe Abschnitt 4.4).Die anzuwendende Ibuprofendosis hängt
vom Alter und Körpergewicht des Kindes ab.
Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die
empfohlene Dosis 7 bis 10 mg/kg Körper-
gewicht als Einzeldosis, bis zu einer maxi-
malen Tagesgesamtdosis von 30 mg/kg
Körpergewicht.

Siehe Tabelle

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet
sich nach der Symptomatik und der maxi-
malen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stun-
den nicht unterschreiten. Die empfohlene
maximale Tagesdosis darf nicht überschrit-
ten werden.Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Aufgrund des möglichen Nebenwirkungs-
spektrums (siehe 4.4) wird bei älteren Pa-tienten eine sorgfältige Überwachung emp-
fohlen.**Eingeschränkte Nierenfunktion**Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ein-
schränkung der Nierenfunktion ist keine
Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit
schwerer Niereninsuffizienz siehe Ab-
schnitt 4.3).**Eingeschränkte Leberfunktion
(siehe Abschnitt 5.2)**Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ein-
schränkung der Leberfunktion ist keine
Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit
schwerer Leberfunktionsstörung siehe Ab-
schnitt 4.3).

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

Wenn bei Kindern und Jugendlichen die
Einnahme dieses Arzneimittel für mehr als
3 Tage erforderlich ist oder wenn sich die
Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher
Rat eingeholt werden.Wenn bei Erwachsenen die Einnahme die-
ses Arzneimittels für mehr als 3 Tage bei
Fieber bzw. mehr als 4 Tage zur Behand-
lung von Schmerzen erforderlich ist oder
wenn sich die Symptome verschlimmern,
sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Das Pulver muss nicht zusammen mit Flüssig-
keit eingenommen werden; das Pulver
löst sich auf der Zunge auf und wird mit
dem Speichel geschluckt. Diese Darrei-
chungsform kann in Situationen angewen-
det werden, in denen keine Flüssigkeiten
zur Verfügung stehen.Bei Patienten mit empfindlichem Magen
wird insbesondere empfohlen, Ibuprofen
während der Mahlzeiten einzunehmen.**4.3 Gegenanzeigen**Ibuprofen 200 mg Pulver zum Einnehmen
ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
oder einen der in Abschnitt 6.1 genann-
ten sonstigen Bestandteile;
- bekannten Reaktionen von Broncho-
spasmus, Asthma, Rhinitis, Angioöde-
men oder Urtikaria im Zusammenhang
mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure
oder anderen nicht-steroidalen Antirheu-
matika (NSAR) in der Vergangenheit;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit
wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera
oder Hämorrhagien (mindestens 2 un-
terschiedliche Episoden nachgewiesener
Ulzeration oder Blutung);

- gastrointestinalen Blutungen oder Perfo-
ration in der Anamnese im Zusammen-
hang mit einer vorherigen NSAR-Therapie;
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven
Blutungen;
- schweren Leber- oder Nierenfunktions-
störungen;
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- schwerer Dehydratation (durch Erbre-
chen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssig-
keitsaufnahme);
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (sie-
he Abschnitt 4.6).

Ist bei Kindern unter 20 kg Körpergewicht
oder unter 6 Jahren kontraindiziert, da die-
se Dosisstärke aufgrund des hohen Wirk-
stoffgehaltes nicht geeignet ist.**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Nebenwirkungen können reduziert werden,
indem die niedrigste wirksame Dosis über
den kürzesten, zur Symptomkontrolle er-
forderlichen Zeitraum angewendet wird
(siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).Andere NSARDie Anwendung von Ibuprofen in Kombina-
tion mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclo-
oxygenase-2-Hemmer (Coxibe), sollte ver-
mieden werden.Ältere PatientenBei älteren Patienten kommt es unter
NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten
Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen
Blutungen und Perforationen, auch mit leta-
lem Ausgang (siehe Abschnitt 4.3).Gastrointestinale Blutungen, Ulzera
und Perforationen:Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder
Perforationen, auch mit letalem Ausgang,
wurden unter allen NSAR berichtet. Sie
traten mit oder ohne vorherige Warnsym-
ptome bzw. schwerwiegende gastrointesti-
nale Ereignisse in der Anamnese zu jedem
Zeitpunkt der Therapie auf.Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulze-
ration oder Perforation ist höher mit stö-
gender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera
in der Anamnese, insbesondere mit den
Komplikationen Blutung oder Perforation
(siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Pa-
tienten. Diese Patienten sollten die Be-
handlung 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 gastro-
intestinale Risiko erhöhen können, benöti-
gen, sollte eine Kombinationstherapie mit
protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol
oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht
gezogen werden (siehe unten und Ab-
schnitt 4.5).Patienten mit einer Anamnese gastrointes-
tinaler Toxizität, insbesondere in höherem
Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Sym-
ptome im Bauchraum (vor allem gastrointes-
tinale Blutungen) insbesondere am Anfang
der Therapie melden.Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten
gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das
Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen

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

**IBU-ratiopharm® direkt 200 mg
Pulver zum Einnehmen****ratiopharm
GmbH**

können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2.400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2.400 mg/Tag) erforderlich sind.

Schwerwiegende Hautreaktionen:

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse 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. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ibuprofen abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Haut- und Weichteilkomplikationen während einer Varizellen-Infektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert,

die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

Renale Wirkungen:

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Hinweise:

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

- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) – erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8);
- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrrie)

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn);
- bei Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz;
- bei eingeschränkter Nierenfunktion (da bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten kann);
- bei Dehydratation;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronischer Schwellung der Nasenschleimhaut oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht.

Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;

- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Ibuprofen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

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

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

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

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Arzneimittelübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßige Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

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

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

NSAR können die Symptome von Infektionen und Fieber maskieren.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Glucose aufgrund von Isomalt.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol aufgrund von Isomalt.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere NSAR, einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR 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 Ibuprofen mit Digoxin, Phenytoin oder Lithium Präparaten kann den Serum-Spiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxin-Spiegel und der Serum-Phenytoin-Spiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3–4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

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

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

Glucocorticoide:

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

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (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 Langzeitan-

wendung 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).

Methotrexat:

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

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.

Antikoagulantien:

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

Sulfonylharnstoffe:

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

Cholestyramin:

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

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 Hämophile-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Probenecid und Sulfinpyrazon:

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

Chinolon-Antibiotika:

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

CYP2C9-Inhibitoren:

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

Aminoglykoside:

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

Pflanzenextrakte:

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

Alkohol:

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

Mifepriston:

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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 Missbildungen erhöhte sich von unter 1 % auf ungefähr 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-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

**IBU-ratiopharm® direkt 200 mg
Pulver zum Einnehmen****ratiopharm
GmbH**

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 Oligohydramnion fortschreiten kann;
- 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 Geburtsvorgangs.

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Bei bestimmungsgemäßer Einnahme hat Ibuprofen allgemein einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Da bei der Anwendung von Ibuprofen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit vermindert 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000

Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
---------------	--

Die Aufzählung der folgenden Nebenwirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1.200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1.800 mg für Zäpfchen.

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

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen 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 antinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstörung 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 sollte der Patient angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen, jegliche Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu unterlassen und einen Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall). Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Ibuprofen nicht mehr einzunehmen.

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

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

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Sehr selten: Tinnitus.Herzkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: arterielle Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Beschwerden wie 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 Perforation. Ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn, Gastritis (siehe Abschnitt 4.4).

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

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Melaena oder Hämatemesis das

Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: verschiedenartige Hautausschläge

Sehr selten: bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Seltene: Nierengewebsschädigung (Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie, erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut.

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

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

Die Nieren- und Leberfunktion ist engmaschig zu überwachen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ibuprofen wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, mit einer Bioverfügbarkeit

von 80–90 %. Die Serumhöchstkonzentrationen waren 2,25–2,5 Stunden (Median) nach Gabe von Ibuprofen Pulver zum Einnehmen im nüchternen Zustand erreicht.

Verteilung

Ibuprofen ist extensiv (zu 99 %) an Plasmaproteine gebunden. Bei Erwachsenen weist Ibuprofen ein geringes Verteilungsvolumen von etwa 0,12–0,2 l/kg auf.

Biotransformation

Ibuprofen wird in der Leber durch das Enzym Cytochrom P450, vorzugsweise CYP2C9, rasch zu zwei primären inaktiven Metaboliten, 2-Hydroxyibuprofen und 3-Carboxyibuprofen, metabolisiert. Nach oraler Aufnahme des Arzneimittels können etwas weniger als 90 % einer oralen Dosis von Ibuprofen im Urin oxidativen Metaboliten und deren Glucuronsäure-Kongjugaten zugeordnet werden. Eine sehr geringe Menge an Ibuprofen wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt sowohl rasch als auch vollständig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Die Ausscheidung von Ibuprofen ist 24 Stunden nach der letzten Dosis praktisch abgeschlossen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Unter der Voraussetzung, dass keine Nierenfunktionsstörung vorliegt, gibt es zwischen jüngeren und älteren Patienten nur geringe, klinisch nicht bedeutsame Unterschiede hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils und der Ausscheidung im Urin.

Kinder

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion wurden erhöhte Werte von ungebundenem (S)-Ibuprofen, höhere AUC Werte für (S)-Ibuprofen und größere Werte der enantiomeren AUC Verhältnisse (S/R) als bei gesunden Kontrollpersonen berichtet.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung, die Dialyse erhielten, betrug die mittlere freie Fraktion an Ibuprofen etwa 3 %, verglichen mit etwa 1 % bei gesunden Probanden. Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion kann in einer Akkumulation der Metaboliten von Ibuprofen resultieren. Die Signifikanz dieses Effekts ist nicht bekannt. Die Metaboliten können durch Hämodialyse entfernt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Eine alkoholbedingte Lebererkrankung mit leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion ergab keine wesentlich veränderten pharmakokinetischen Parameter.

Bei Patienten mit Leberzirrhose mit mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation 6–10), die mit racemischem Ibuprofen behandelt wurden, wurde eine durchschnittlich 2-fache

**IBU-ratiopharm® direkt 200 mg
Pulver zum Einnehmen****ratiopharm
GmbH**

Verlängerung der Halbwertszeit beobachtet und das enantiomere AUC-Verhältnis (S/R) war signifikant geringer als das von gesunden Kontrollpersonen. Dies weist auf eine Einschränkung der metabolischen Inversion von (R)-Ibuprofen zu dem aktiven (S)-Enantiomer hin (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Der Wirkstoff Ibuprofen kann ein Umweltisiko für Gewässer, besonders für Fische, darstellen.

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

Isomalt (Ph. Eur.) (enthält Glucose und Sorbitol (Ph. Eur.))
Citronensäure
Acesulfam-Kalium (E 950)
Glyceroldistearat (Ph. Eur.) (Typ I)
Zitronen-Aroma (bestehend aus: natürlichen Aromastoffen, Maltodextrin, all-rac- α -Tocopherol (E 307))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen mit 10, 12, 20 und 24 Einheiten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

94807.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**IBU-ratiopharm® direkt 400 mg
Pulver zum Einnehmen**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Beutel enthält 400 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Glucose, Sorbitol (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen

Weißes bis nahezu weißes Pulver mit Zitronengeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

IBU-ratiopharm® direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen ist zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber indiziert.

IBU-ratiopharm® direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen ist bei Jugendlichen ab 40 kg Körpergewicht (ab 12 Jahren) und Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

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

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

**Eingeschränkte Leberfunktion
(siehe Abschnitt 5.2)**

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit

schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Ibuprofen 400 mg Pulver zum Einnehmen ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria im Zusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Vergangenheit;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie;
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen;
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- schwerer Dehydratation (durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme);
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

Ist bei Jugendlichen unter 40 kg Körpergewicht oder bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert, da diese Dosisstärke aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Andere NSAR

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

Ältere Patienten

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

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis	Maximale Tagesdosis
> 40 kg (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren)	400 mg Ibuprofen (1 Beutel)	1.200 mg Ibuprofen (3 Beutel)

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2.400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2.400 mg/Tag) erforderlich sind.

Schwerwiegende Hautreaktionen:

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse 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. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ibuprofen abgesetzt werden.

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

Renale Wirkungen:

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

Wie auch bei anderen NSAR führte die längere dauernde Anwendung von Ibuprofen im Tierversuch zu Papillennekrosen und anderen pathologischen Nierenveränderungen. Beim Menschen wurden Fälle einer akuten

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

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

Sonstige Hinweise:

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

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

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

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

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

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

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Arzneimittellübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

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

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

NSAR können die Symptome von Infektionen und Fieber maskieren.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Glucose aufgrund von Isomalt.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol aufgrund von Isomalt.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere NSAR, einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR 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 Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithium-Präparaten kann den Serum-Spiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxin-Spiegel und der Serum-Phenytoin-Spiegel

ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3–4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten:
Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen.

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

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

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):
Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (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).

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

Betracht zu ziehen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei kombinierter Therapie sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

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.

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

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

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

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.

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

Chinolon-Antibiotika:
Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle bestehen.

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

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

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

Alkohol:

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

Mifepriston:

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-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 Missbildungen erhöhte sich von unter 1 % auf ungefähr 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-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 Oligohydramnion fortschreiten kann;
- 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 Geburtsvorgangs.

**IBU-ratiopharm® direkt 400 mg
Pulver zum Einnehmen****ratiopharm
GmbH**

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Bei bestimmungsgemäßer Einnahme hat Ibuprofen allgemein einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelogen	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Aufzählung der folgenden Nebenwirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1.200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1.800 mg für Zäpfchen.

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Poptische Ulzera, Perforationen oder Magen-Darm-Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbre-

chen, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen 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 Bewusstseinsstörung 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 sollte der Patient angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen, jegliche Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu unterlassen und einen Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelogen: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall). Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Ibuprofen nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsschwellung, Zungenschwellung,

innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

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

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Sellen: Tinnitus.Herzkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: arterielle Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Gelogen: gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Perforation. Ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn, Gastritis (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: verschiedenartige Hautausschläge

Sehr selten: bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Sehr selten: verminderte Harnausscheidung und Ausbildung von Ödemen, insbe-

sondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz; nephrotisches Syndrom; interstielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann. Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Ibuprofen ist extensiv (zu 99 %) an Plasmaproteine gebunden. Bei Erwachsenen weist Ibuprofen ein geringes Verteilungsvolumen von etwa 0,12–0,2 l/kg auf.

Biotransformation

Ibuprofen wird in der Leber durch das Enzym Cytochrom P450, vorzugsweise CYP2C9, rasch zu zwei primären inaktiven Metaboliten, 2-Hydroxyibuprofen und 3-Carboxyibuprofen, metabolisiert. Nach oraler Aufnahme des Arzneimittels können etwas weniger als 90 % einer oralen Dosis von Ibuprofen im Urin oxidativen Metaboliten und deren Glucuronsäure Konjugaten zugeordnet werden. Eine sehr geringe Menge an Ibuprofen wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt sowohl rasch als auch vollständig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

Die Ausscheidung von Ibuprofen ist 24 Stunden nach der letzten Dosis praktisch abgeschlossen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Unter der Voraussetzung, dass keine Nierenfunktionsstörung vorliegt, gibt es zwischen jüngeren und älteren Patienten nur geringe, klinisch nicht bedeutsame Unterschiede hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils und der Ausscheidung im Urin.

Kinder

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion wurden erhöhte Werte von ungebundenem (S)-Ibuprofen, höhere AUC-Werte für (S)-Ibuprofen und größere Werte der enantiomeren AUC-Verhältnisse (S/R) als bei gesunden Kontrollpersonen berichtet.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung, die Dialyse erhielten, betrug die mittlere freie Fraktion an Ibuprofen etwa 3 %, verglichen mit etwa 1 % bei gesunden Probanden. Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion kann in einer Akkumulation der Metaboliten von Ibuprofen resultieren. Die Signifikanz dieses Effekts ist nicht bekannt. Die Metaboliten können durch Hämodialyse entfernt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Eine alkoholbedingte Lebererkrankung mit leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion ergab keine wesentlichen veränderten pharmakokinetischen Parameter.

Bei Patienten mit Leberzirrhose mit mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation 6–10), die mit racemischem Ibuprofen behandelt wurden, wurde eine durchschnittlich 2-fache Verlängerung der Halbwertszeit beobachtet und das enantiomere AUC-Verhältnis (S/R) war signifikant geringer als das von gesunden Kontrollpersonen. Dies weist auf eine Einschränkung der metabolischen Inversion von (R)-Ibuprofen zu dem aktiven (S)-Enantiomer hin (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen auf (Ventrikelseptumdefekte).

Der Wirkstoff Ibuprofen kann ein Umweltisiko für Gewässer, besonders für Fische, darstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isomalt (Ph. Eur.) (enthält Glucose und Sorbitol (Ph. Eur.))
Citronensäure
Acesulfam-Kalium (E 950)
Glyceroldistearat (Ph. Eur.) (Typ I)
Zitronen-Aroma (bestehend aus: natürlichen Aromaextrakten; Maltodextrin, all-rac- α -Tocopherol (F 307))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen mit 10, 12, 20 und 24 Einheiten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

94808.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

6. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung

Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 18. Oktober 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. November 2018 (BAnz AT 21.11.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird in der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 in dem Abschnitt „Darreichungsformen“ die Angabe „Lösung / Suspension zum Einnehmen“ ersetzt durch die Angabe „Lösung / Pulver / Suspension zum Einnehmen“.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Prüfung nach §94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT	Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT	11055 Berlin
TEL	+49 (0)30 18 441-4514
FAX	+49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL	213@bmg.bund.de
INTERNET	www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

Berlin, 21. November 2018
AZ 213 – 21432 – 01

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 18. Oktober 2018

hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung

Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 4. Dezember 2018
BAnz AT 04.12.2018 B2

Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1
nach § 35 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 18. Oktober 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. November 2018 (BAnz AT 21.11.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird in der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 in dem Abschnitt „Darreichungsformen“ die Angabe „Lösung/Suspension zum Einnehmen“ ersetzt durch die Angabe „Lösung/Pulver/Suspension zum Einnehmen“.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 03.04.2018 B2).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 16. Juli 2018 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Teva GmbH	02.05.2018
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	02.05.2018

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Teva GmbH	Isabel Rath

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Teva GmbH Frau Rath	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

1. Einwand:

TEVA

Die hier vorgeschlagene Erweiterung der Festbetragsgruppe um die Darreichungsform „Lösung/ Pulver/ Suspension zum Einnehmen“ widerspricht der im Rahmen des AMVSG vorgesehenen Berücksichtigung von Darreichungsformen für Kinder. Von dieser Erweiterung der Darreichungsform sind zwei Produkte betroffen: IBU ratiopharm direkt 200 mg, IBU ratiopharm direkt 400 mg.

Die Dosierung der 200 mg ist für Kinder ab 6 Jahren zugelassen und die Dosierung der 400 mg für Kinder ab 12 Jahren.

In § 35 Abs. 1 SGB V hat der Gesetzgeber dem GBA explizit die Möglichkeit eröffnet, die Versorgung von Kindern mit speziellen Darreichungsformen zu verbessern, dies sollte bei dieser Eingruppierung Berücksichtigung finden.

BAH

[...] Das Pulver zum Einnehmen muss nicht zusammen mit Flüssigkeit eingenommen werden, sondern löst sich direkt auf der Zunge. Diese Anwendungsweise ist neuartig verglichen mit den anderen Darreichungsformen in der Gruppe und vereinfacht es Kindern im Grundschulalter, Schmerzen autonom zu lindern. Alle weiteren Darreichungsformen schmälern die Adhärenz der Kinder, da sie entweder eine Flüssigkeit zur Einnahme benötigen oder abgeteilt sind.

Die vorliegende Gruppe umfasst Ibuprofen-haltige Arzneimittel, die nicht verschreibungspflichtig sind. Das bedeutet, dass erwachsene Patienten die Produkte vorrangig als OTC-Arzneimittel erwerben. Die Intention des Beschlusses liegt einzig darin, die Erstattungsfähigkeit im Anwendungsbereich der Kinder einzugrenzen. Dies konterkariert aber den Willen des Gesetzgebers, der sich auch im Koalitionsvertrag erneut für eine Berücksichtigung der besonderen Belange und Bedürfnisse von Kindern im Gesundheitssystem, in Medizin und Forschung ausspricht (Zeile 851 ff.). Leidtragende sind dann die Kinder und ihre Eltern, die für innovative Arzneimittel aufzahlen müssen. Können sie dies aus finanziellen Gründen nicht, bleiben nur kostengünstige Tabletten als Notlösung. Die erzielbaren Einsparungen für die GKV sind zudem kritisch zu hinterfragen, da die Arzneimittel der Festbetragsgruppe weit überwiegend im OTC-Verkauf und nicht zu Lasten der GKV abgegeben werden. Insbesondere in Zeiten prall gefüllter Kassen der GKV, was sogar schon die Politik auf den Plan ruft, kommen Zweifel an der Sinnhaftigkeit eines solchen Vorgehens auf.

Auch wenn die Neuerung der Berücksichtigung kindgerechter Darreichungsformen durch das AMVSG (§ 35 Abs. 1 Satz 5, 2. HS) nur die Stufen 2 und 3 betrifft, sollte dieser Gedanke auch für die Stufe 1 gelten. Es scheint von vornherein willkürlich, dass die Berücksichtigung nur in den Stufen 2 und 3 Beachtung finden soll.

Aus diesen Gründen regen wir an, die Darreichungsform „Pulver zum Einnehmen“ nicht in die Festbetragsgruppe aufzunehmen.

Bewertung:

Der Wirkstoff Ibuprofen steht innerhalb der Festbetragsgruppe auch als Suspension zum Einnehmen oder als Sirup zum Festbetrag zur Verfügung, was altersgerechte Darreichungsformen für Kinder sind. Die Behandlungsmöglichkeit von Kindern ab 6 Jahren, auch wenn sie noch keine Tabletten schlucken können, ist damit sichergestellt. Daher kommt der Darreichungsform „Pulver zum Einnehmen“ schon unter diesem Gesichtspunkt kein Alleinstellungsmerkmal hinsichtlich der Schmerzbehandlung von Kindern zu. Da IBU ratiopharm direkt 200 mg Pulver bei Kindern unter 6 Jahren bzw. unter 20 kg Körpergewicht gemäß Fachinformation ohnehin nicht anzuwenden ist, kommen in der zugelassenen Altersspanne in vielen Fällen bereits Filmdoublets als weitere mögliche Therapiealternative, wie vom Stellungnehmer selbst ausgeführt, in Frage. IBU ratiopharm direkt 400 mg Pulver ist erst ab 12 Jahren bzw. 40 kg Körpergewicht zugelassen.

Ibuprofen ist darüber hinaus auch in der Darreichungsform „Schmelztablette“ marktverfügbar, der Preis des Arzneimittels liegt jedoch derzeit über dem Festbetrag.

Das Kriterium für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß § 35 Absatz 1 Satz 2 SGB V ist erfüllt, denn die genannten Ibuprofen-haltigen Arzneimittel in der Darreichungsform „Pulver zum Einnehmen“ weisen im Vergleich zu den bereits eingruppierten Darreichungsformen keine therapielevanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit auf. Dies ist auch mit Blick auf die Berücksichtigung altersgerechter Darreichungsformen für Kinder nicht anders zu beurteilen, zumal dieses Kriterium ausdrücklich nur für Gruppenbildungen gemäß § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V gilt.

Im Übrigen liegt das Ziel von Festbeträgen darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Sie haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Sie sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten.

Die in der mündlichen Anhörung vorgetragenen Argumente wurden bereits mit der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen bewertet.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung
der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Festbetragsgruppenbildung - Ibuprofen,
Gruppe 1B in Stufe 1**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. August 2018
von 16.13 Uhr bis 16.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH**:

Frau Isabel Rath

Beginn der Anhörung: 16.13 Uhr

(Die angemeldete Teilnehmerin betritt den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, Frau Rath, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Eine Stunde – Gott weiß was – oder eine halbe Stunde Verspätung. Es hat sich vorher alles so ein bisschen gezogen. Aber jetzt geht es bei den letzten Punkten halt ein bisschen zügiger. Verzeihung, dass Sie so lange warten mussten.

Wir befinden uns hier in der mündlichen Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie. Hier: Festbetragsgruppenbildung Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1, Eingruppierung der Darreichungsform „Pulver zum Einnehmen“.

Die Teva GmbH, vertreten durch Frau Rath, die ich hiermit herzlich begrüße und auch für das Protokoll ihre Anwesenheit feststelle, hatte hierzu Stellung genommen und darauf hingewiesen, dass in § 35 Absatz 1 der Gesetzgeber dem G-BA explizit die Möglichkeit eröffnet habe, die Versorgung von Kindern mit speziellen Darreichungsformen zu verbessern, dies sollte bei dieser Eingruppierung Berücksichtigung finden.

Denn das Pulver zum Einnehmen müsse nicht zusammen mit Flüssigkeiten eingenommen werden, sondern löse sich direkt auf der Zunge. Diese Anwendungsweise sei neuartig verglichen mit den anderen Darreichungsformen in der Gruppe und vereinfache es Kindern im Grundschulalter, die Schmerzen autonom zu lindern. Alle weiteren Darreichungsformen schmälern nach Ihrer Auffassung die Adhärenz der Kinder, da sie entweder eine Flüssigkeit zur Einnahme benötigen oder abgeteilt sind. – Wobei ich aus meiner persönlichen Lebenserfahrung mit drei Kindern sage, bei Flüssigkeiten hatte ich eigentlich nie Probleme, die denen zu verabreichen. Aber gut, ist egal. Das ist jetzt Bauchevidenz und sicherlich nicht evidenzbasiert gestützt.

Dann weisen Sie darauf hin, dass die erzielbaren Einsparungen für die GKV zudem kritisch zu hinterfragen seien, da die Arzneimittel der Festbetragsgruppe weit überwiegend im OTC-Verkauf und nicht zu Lasten der GKV abgegeben werden. – Klar, das kennen wir bei IBU. Ich mache es auch so: IBU 400 und zwei 400-er sind genauso wirksam wie eine 600-er und noch ein bisschen mehr. Aber das ist eine andere Baustelle. – Bitte schön, Frau Rath, wenn Sie bitte ergänzend vortragen möchten.

Frau Rath (Teva): Ja, sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, heute hier sein zu können. Ich wollte jetzt einfach noch einmal im Namen der Teva darauf hinweisen, dass wir denken, dass das bei einer solchen Festbetragsgruppe und auch bei der Zulassung, die für die IBU-ratiopharm® direkt 200 mg dahintersteht, die dann für die Kinder ab sechs Jahren zugelassen sind, bei der Eingruppierung Berücksichtigung finden sollte, weil im Rahmen des Gesetzes ja diese Möglichkeit geschaffen wurde. Das wollte ich nur noch einmal betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Das ist ein klassischer Einwand, mit dem wir uns immer zu beschäftigen haben, den wir auch sehr häufig in Fällen, in denen das wirklich geboten erschien, dann berücksichtigt haben.

Wie sehen Sie in der Autarkie der Kinder bei der Einnahme den signifikanten Vorteil gegenüber so einem Pulver, das man löst und einem Pulver, das man so unbedingt auf die Zunge tut? Das habe ich nicht so richtig verstanden. Also, wenn ich es mir vorstelle, ich würde meinen Kindern das Pulver auf die Zunge streuen und sagen: Jetzt sieh zu, wie du das herunterbekommst oder würde denen das in Wasser auflösen. Ich weiß nicht, wo der Vorteil liegt. Aber vielleicht können Sie es uns erklären. Einfach, damit ich etwas lerne. Das wird von der medizinischen Ratio her sicherlich lächerlich sein, aber ich habe es einfach nicht verstanden.

Frau Rath (Teva) Ja, dabei geht es vorrangig darum, dass es natürlich auch besser für die Kinder ist, weil das dann auch spontaner einzunehmen ist. Gerade wenn man unterwegs ist und das Kind bekommt trotzdem sehr starke Schmerzen, kann das Kind das Medikament sehr schnell nehmen, ohne dass man darauf angewiesen ist, andere Hilfsmittel noch dabei zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Fragen, Anregungen, Diskussionsbeiträge? Keine. Dann ist das Protokoll auch kurz. Dann können wir das beenden. Danke, dass Sie da waren und noch einmal Entschuldigung dafür, dass Sie so lange warten mussten. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 16.17 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Vom 11. September 2018

Inhalt

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 6. März 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 6. März 2018 beschlossen, folgendes Stimmnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stimmnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 29. März 2018 zugeleitet.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

2. Mai 2018

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 6. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/BaA (2018-03)

Datum:
29. März 2018

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2018-03

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. März 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenaktualisierung
 - o Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.02.2018) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

2. Mai 2018

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 6. März 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. März 2018 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird in der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 im Abschnitt „Darreichungsformen“ die Angabe „Lösung / Suspension zum Einnehmen,“ ersetzt durch die Angabe „Lösung / Pulver / Suspension zum Einnehmen,“.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1 nach § 35
Abs. 1 SGB V**

Vom 6. März 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	2
4.	Anlage	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. März 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 einzuleiten.

Durch die Ersetzung der Darreichungsformen „Lösung / Suspension zum Einnehmen“ durch „Lösung / Pulver / Suspension zum Einnehmen“ wird mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf die bestehende Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Pulver zum Einnehmen“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Ibuprofen, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. März 2018 über die Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	06.03.2018	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 6. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs- größe	Präparatename	Hersteller
Ibuprofen Gruppe: 1B	Pulver zum Einnehmen	200 mg 400 mg (w)	20	IBU RATIOPHARM direkt	Ratiopharm

Anlage

Festbetragsgruppe:

Ibuprofen

Gruppe 1B

Gruppenbeschreibung

nicht verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen, normal freisetzend

Brausegranulat, Brause- / Film- / Kau- / Schmelztabletten, Granulat / Tabletten zur Herstellung einer Lösung / Suspension zum Einnehmen, Kapseln, Lösung / **Pulver** / Suspension **zum Einnehmen**, Sirup, Tabletten, überzogene Tabletten, Weichkapseln *^{*} **

Wirkstoff	Ibuprofen
Präparat	IBU RATIOPHARM direkt
Hersteller	Ratiopharm
Darreichungsform	Pulver zum Einnehmen
Einzelwirkstärke	200 mg 400 mg
Packungsgröße	20

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

** Gruppe befindet sich im Beschlussverfahren des G-BA zur Eingruppierung der Darreichungsform „Weichkapseln zum Zerbeißen“

Ibuprofen**Gruppe: 1B**

nicht verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen, normal freisetzend

Kapseln, Weichkapseln, Tabletten, Film-, Brause-, Schmelz-, Kautabletten, Sirup, Brausegranulat, Granulat/Tabletten zur Herstellung einer Lösung/Suspension zum Einnehmen, Lösung/Suspension zum Einnehmen, überzogene Tabletten (z. B. Beutel)

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
20	100	3,43	
20	150	4,59	
40	100	5,09	
40	150	6,81	
200	10	2,46	
200	12	2,80	
200	14	3,12	
200	20	4,03	
200	24	4,59	
200	30	5,40	
200	40	6,59	
200	50	7,76	
292,6	10	3,05	
292,6	20	5,00	
400	6	2,53	
400	7	2,82	
400	10	3,63	
400	12	4,14	
400	14	4,63	
400	18	5,53	
400	20	5,97	
400	24	6,81	
400	30	7,97	
400	50	11,50	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der bis 31.12.2003 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform ABDA-DB	Menge	NG	APU / HAP	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11722469	IBU RATIOPHARM direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen	ратиopharm	Pulver	20	÷	2,92	3,47	6,69	-,--
11722423	IBU RATIOPHARM direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen	ратиopharm	Pulver	20	÷	4,04	4,79	8,95	-,--
2 Artikel insgesamt									

IBU RATIOPHARM direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen	20 St	RATIO	Tabax-EK:	3,47
P 11 722 469 Arzneimittel, Apo.pflicht		im Handel	Tabax-VK:	6,69

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Beutel enthält:

 Ibuprofen 200 mg

 Isomalt

 entspricht: Glucose

 entspricht: Sorbitol

 Citronensäure

 Acesulfam kalium

 Glyceroldistearat

 Zitronen-Aroma

 entspricht: Aromastoffe, natürlich, naturidentisch

 entspricht: Maltodextrin

 entspricht: DL-α-Tocopherol

Bearbeitungsstand: 12.01.2018

IBU RATIOPHARM direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen

20 St RATIO Taxe-EK: 3,47

P 11 722 469 Arzneimittel, Apo.pflicht

im Handel Taxe-VK: 6,69

Anbieter	
Basisdaten	
Anbiernummer	25137
Name	ratiopharm GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	RATIO
Listen-/Etikettenbez (LF)	ratiopharm
Hauptadresse	
Straße:	Graf-Arco-Str. 3
Ort:	89079 Ulm/Donau
Land:	Deutschland (D)
IDF:	3087881
Weitere Adressen	
Großkundenanschrift:	89070 Ulm/Donau
Land:	Deutschland (D)
IDF:	3087881
Telefon	07 31/ 4 02-02
Telefax	07 31/ 4 02-78 32
Internet	www.ratiopharm.de
DFÜ für Bestellungen	08 00/ 6 17 35 23
Med.-wiss. Information	
Telefon	08 00/ 8 00 50 22
Telefax	08 00/ 5 89 40 83
Retouren	
Telefon	08 00/ 8 00 50 12
Telefax	08 00/ 6 73 78 97
KundenService	
Auftragsann.,Angeb./Bestell.f.Offiz.Bed.u.Ausk.über Lieferfähigkeit:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 10
Telefax	08 00/ 8 00 50 11
f.Krankenhaus-Versorg.Krankenhaus Apo.:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 13
Telefax	08 00/ 8 00 50 14
Med.-wissenschaftl. Fragen:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 22
Telefax	08 00/ 5 89 40 83
Notfall-Telefon	
außerhalb der Geschäftszeiten:	
Telefon	0 69/ 3 05-1 66 22

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**IBU-ratiopharm® direkt 200 mg
Pulver zum Einnehmen**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Beutel enthält 200 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Glucose, Sorbitol (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen

Weißes bis nahezu weißes Pulver mit Zitronengeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

IBU-ratiopharm® direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen ist zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber indiziert.

IBU-ratiopharm® direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen ist bei Kindern ab 20 kg Körpergewicht (ab 6 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Die anzuwendende Ibuprofendosis hängt vom Alter und Körpergewicht des Kindes ab. Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die empfohlene Dosis 7 bis 10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis, bis zu einer maximalen Tagesgesamtdosis von 30 mg/kg Körpergewicht.

Siehe Tabelle

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

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund des möglichen Nebenwirkungsspektrums (siehe 4.4) wird bei älteren Pa-

tienten eine sorgfältige Überwachung empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

**Eingeschränkte Leberfunktion
(siehe Abschnitt 5.2)**

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

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Ibuprofen 200 mg Pulver zum Einnehmen ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria im Zusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Vergangenheit;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);

- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie;
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen;
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- schwerer Dehydratation (durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme);
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Andere NSAR

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

Ältere Patienten

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

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera
und Perforationen:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

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

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

können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II–III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2.400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2.400 mg/Tag) erforderlich sind.

Schwerwiegende Hautreaktionen:

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse 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. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ibuprofen abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Haut- und Weichteilkomplikationen während einer Varizellen-Infektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert,

die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

Renale Wirkungen:

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Hinweise:

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

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn);
- bei Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz;
- bei eingeschränkter Nierenfunktion (da bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten kann);
- bei Dehydratation;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronischer Schwellung der Nasenschleimhaut oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht.

Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;

- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Ibuprofen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

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

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

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

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Arzneimittelübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

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

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

NSAR können die Symptome von Infektionen und Fieber maskieren.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Sonstige Bestandteile

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere NSAR, einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR 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 Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithium-Präparaten kann den Serum-Spiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxin-Spiegel und der Serum-Phenytoin-Spiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3–4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

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

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

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

Glucocorticoide:

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

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (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 Langzeitan-

wendung 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).

Methotrexat:

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

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.

Antikoagulantien:

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

Sulfonylharnstoffe:

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

Cholestyramin:

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

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.

Probenecid und Sulfapyrazon:

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

Chinolon-Antibiotika:

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

CYP2C9-Inhibitoren:

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

Aminoglykoside:

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

Pflanzenextrakte:

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

Alkohol:

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

Mifepriston:

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-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 Missbildungen erhöhte sich von unter 1 % auf ungefähr 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-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 Oligohydramnion fortschreiten kann;
- 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 Geburtsvorgangs.

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Bei bestimmungsgemäßer Einnahme hat Ibuprofen allgemein einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000

Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
---------------	--

Die Aufzählung der folgenden Nebenwirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1.200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1.800 mg für Zäpfchen.

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

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen 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 Bewusstseinsstörung 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 sollte der Patient angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen, jegliche Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu unterlassen und einen Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall). Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Ibuprofen nicht mehr einzunehmen.

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

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

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: arterielle Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Beschwerden wie 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 Perforation. Ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn, Gastritis (siehe Abschnitt 4.4).

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

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Melaena oder Hämatemesis das

Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: verschiedenartige Hautausschläge

Sehr selten: bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

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

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

Die Nieren- und Leberfunktion ist engmaschig zu überwachen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ibuprofen wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, mit einer Bioverfügbarkeit

von 80–90 %. Die Serumhöchstkonzentrationen waren 2,25–2,5 Stunden (Median) nach Gabe von Ibuprofen Pulver zum Einnehmen im nüchternen Zustand erreicht.

Verteilung

Ibuprofen ist extensiv (zu 99 %) an Plasmaproteine gebunden. Bei Erwachsenen weist Ibuprofen ein geringes Verteilungsvolumen von etwa 0,12–0,2 l/kg auf.

Biotransformation

Ibuprofen wird in der Leber durch das Enzym Cytochrom P450, vorzugsweise CYP2C9, rasch zu zwei primären inaktiven Metaboliten, 2-Hydroxyibuprofen und 3-Carboxyibuprofen, metabolisiert. Nach oraler Aufnahme des Arzneimittels können etwas weniger als 90 % einer oralen Dosis von Ibuprofen im Urin oxidativen Metaboliten und deren Glucuronsäure-Konjugaten zugeordnet werden. Eine sehr geringe Menge an Ibuprofen wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt sowohl rasch als auch vollständig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Die Ausscheidung von Ibuprofen ist 24 Stunden nach der letzten Dosis praktisch abgeschlossen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Unter der Voraussetzung, dass keine Nierenfunktionsstörung vorliegt, gibt es zwischen jüngeren und älteren Patienten nur geringe, klinisch nicht bedeutsame Unterschiede hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils und der Ausscheidung im Urin.

Kinder

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion wurden erhöhte Werte von ungebundenem (S)-Ibuprofen, höhere AUC-Werte für (S)-Ibuprofen und größere Werte der enantiomeren AUC-Verhältnisse (S/R) als bei gesunden Kontrollpersonen berichtet.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung, die Dialyse erhielten, betrug die mittlere freie Fraktion an Ibuprofen etwa 3 %, verglichen mit etwa 1 % bei gesunden Probanden. Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion kann in einer Akkumulation der Metaboliten von Ibuprofen resultieren. Die Signifikanz dieses Effekts ist nicht bekannt. Die Metaboliten können durch Hämodialyse entfernt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Eine alkoholbedingte Lebererkrankung mit leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion ergab keine wesentlich veränderten pharmakokinetischen Parameter.

Bei Patienten mit Leberzirrhose mit mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation 6–10), die mit razemischem Ibuprofen behandelt wurden, wurde eine durchschnittlich 2-fache

Verlängerung der Halbwertszeit beobachtet und das enantiomere AUC-Verhältnis (S/R) war signifikant geringer als das von gesunden Kontrollpersonen. Dies weist auf eine Einschränkung der metabolischen Inversion von (R)-Ibuprofen zu dem aktiven (S)-Enantiomer hin (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Der Wirkstoff Ibuprofen kann ein Umweltrisiko für Gewässer, besonders für Fische, darstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isomalt (Ph. Eur.) (enthält Glucose und Sorbitol (Ph. Eur.))
Citronensäure
Acesulfam-Kalium (E 950)
Glyceroldistearat (Ph. Eur.) (Typ I)
Zitronen-Aroma (bestehend aus:
natürlichen Aromaextrakten, Maltodextrin,
all-rac- α -Tocopherol (E 307))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen mit 10, 12, 20 und 24 Einheiten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

94807.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**IBU-ratiopharm® direkt 400 mg
Pulver zum Einnehmen**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Beutel enthält 400 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Glucose, Sorbitol (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen

Weißes bis nahezu weißes Pulver mit Zitronengeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

IBU-ratiopharm® direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen ist zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber indiziert.

IBU-ratiopharm® direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen ist bei Jugendlichen ab 40 kg Körpergewicht (ab 12 Jahren) und Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Siehe Tabelle

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

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

**Eingeschränkte Leberfunktion
(siehe Abschnitt 5.2)**

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit

schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Ibuprofen 400 mg Pulver zum Einnehmen ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria im Zusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Vergangenheit;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie;
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen;
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- schwerer Dehydratation (durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme);
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

Ist bei Jugendlichen unter 40 kg Körpergewicht oder bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert, da diese Dosisstärke aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet ist.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Andere NSAR

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

Ältere Patienten

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

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera
und Perforationen:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

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 Acetylsalicylsäure (ASS) (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis	Maximale Tagesdosis
≥ 40 kg (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren)	400 mg Ibuprofen (1 Beutel)	1.200 mg Ibuprofen (3 Beutel)

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II–III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2.400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2.400 mg/Tag) erforderlich sind.

Schwerwiegende Hautreaktionen:

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse 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. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ibuprofen abgesetzt werden.

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

Renale Wirkungen:

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

Wie auch bei anderen NSAR führte die länger dauernde Anwendung von Ibuprofen im Tierversuch zu Papillennekrosen und anderen pathologischen Nierenveränderungen. Beim Menschen wurden Fälle einer akuten

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

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

Sonstige Hinweise:

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

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

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

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

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

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

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Arzneimittelübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

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

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

NSAR können die Symptome von Infektionen und Fieber maskieren.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Glucose aufgrund von Isomalt.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol aufgrund von Isomalt.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere NSAR, einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Anwendung 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 Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithium-Präparaten kann den Serum-Spiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxin-Spiegel und der Serum-Phenytoin-Spiegel

ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3–4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten:
Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen.

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

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

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):
Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (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).

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

Betracht zu ziehen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei kombinierter Therapie sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

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.

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

Sulfonharnstoffe:
Nicht-steroidale Antirheumatika können den hypoglykämischen Effekt von Sulfonharnstoffen verstärken. Bei gleichzeitiger Einnahme wird eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

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

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.

Probenecid und Sulfapyrazon:
Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfapyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.

Chinolon-Antibiotika:
Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle bestehen.

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

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

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

Alkohol:

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

Mifepriston:

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-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 Missbildungen erhöhte sich von unter 1 % auf ungefähr 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-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 Oligohydramnion fortschreiten kann;
- 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 Geburtsvorgangs.

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Bei bestimmungsgemäßer Einnahme hat Ibuprofen allgemein einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Aufzählung der folgenden Nebenwirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1.200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1.800 mg für Zäpfchen.

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Magen-Darm-Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbre-

chen, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen 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 Bewusstseinsstörung 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 sollte der Patient angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen, jegliche Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu unterlassen und einen Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall). Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den 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, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

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

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: arterielle Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Beschwerden wie 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 Perforation. Ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn, Gastritis (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: verschiedenartige Hautausschläge

Sehr selten: bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Sehr selten: verminderte Harnausscheidung und Ausbildung von Ödemen, insbe-

sondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz; nephrotisches Syndrom; interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann. Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Ibuprofen ist extensiv (zu 99 %) an Plasmaproteine gebunden. Bei Erwachsenen weist Ibuprofen ein geringes Verteilungsvolumen von etwa 0,12–0,2 l/kg auf.

Biotransformation

Ibuprofen wird in der Leber durch das Enzym Cytochrom P450, vorzugsweise CYP2C9, rasch zu zwei primären inaktiven Metaboliten, 2-Hydroxyibuprofen und 3-Carboxyibuprofen, metabolisiert. Nach oraler Aufnahme des Arzneimittels können etwas weniger als 90 % einer oralen Dosis von Ibuprofen im Urin oxidativen Metaboliten und deren Glucuronsäure-Konjugaten zugeordnet werden. Eine sehr geringe Menge an Ibuprofen wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt sowohl rasch als auch vollständig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

Die Ausscheidung von Ibuprofen ist 24 Stunden nach der letzten Dosis praktisch abgeschlossen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Unter der Voraussetzung, dass keine Nierenfunktionsstörung vorliegt, gibt es zwischen jüngeren und älteren Patienten nur geringe, klinisch nicht bedeutsame Unterschiede hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils und der Ausscheidung im Urin.

Kinder

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion wurden erhöhte Werte von ungebundenem (S)-Ibuprofen, höhere AUC-Werte für (S)-Ibuprofen und größere Werte der enantiomeren AUC-Verhältnisse (S/R) als bei gesunden Kontrollpersonen berichtet.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung, die Dialyse erhielten, betrug die mittlere freie Fraktion an Ibuprofen etwa 3 %, verglichen mit etwa 1 % bei gesunden Probanden. Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion kann in einer Akkumulation der Metaboliten von Ibuprofen resultieren. Die Signifikanz dieses Effekts ist nicht bekannt. Die Metaboliten können durch Hämodialyse entfernt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Eine alkoholbedingte Lebererkrankung mit leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion ergab keine wesentlich veränderten pharmakokinetischen Parameter.

Bei Patienten mit Leberzirrhose mit mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation 6–10), die mit racemischem Ibuprofen behandelt wurden, wurde eine durchschnittlich 2-fache Verlängerung der Halbwertszeit beobachtet und das enantiomere AUC-Verhältnis (S/R) war signifikant geringer als das von gesunden Kontrollpersonen. Dies weist auf eine Einschränkung der metabolischen Inversion von (R)-Ibuprofen zu dem aktiven (S)-Enantiomer hin (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen auf (Ventrikelseptumdefekte).

Der Wirkstoff Ibuprofen kann ein Umweltrisiko für Gewässer, besonders für Fische, darstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isomalt (Ph. Eur.) (enthält Glucose und Sorbitol (Ph. Eur.))
Citronensäure
Acesulfam-Kalium (E 950)
Glyceroldistearat (Ph. Eur.) (Typ I)
Zitronen-Aroma (bestehend aus:
natürlichen Aromaextrakten, Maltodextrin,
all-rac- α -Tocopherol (E 307))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen mit 10, 12, 20 und 24 Einheiten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

94808.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdoku ment</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Doku ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

[Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigten
Nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2018-03)

Datum:
16. Juli 2018

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX bezüglich der

Festbetragsgruppenaktualisierung

- **Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1**
(Eingruppierung Darreichungsform „Pulver zum Einnehmen“)

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 6. August 2018
um 15:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **23. Juli 2018** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen