

SANOFI Ibuflam-Lysin[®] 400 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibuflam-Lysin[®] 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen (als 683,246 mg Ibuprofen-DL-Lysin [1 : 1]). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Pinkfarbene, längliche, bikonvexe Filmtablette mit einer Größe von ca. 19,1 × 9,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ibuflam-Lysin ist zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken akuten Schmerzen mit unterschiedlichen Ursachen wie Kopfschmerzen (einschließlich Spannungskopfschmerz und Migränekopfschmerz), Zahnschmerzen, Schmerzen nach Zahnextraktion (einschließlich der operativen Entfernung von retinierten Zähnen), Muskelschmerzen und Regelschmerzen bestimmt.

Ibuflam-Lysin wird auch zur symptomatischen Behandlung von Fieber angewendet. Das Arzneimittel ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 40 kg Körpergewicht (12 Jahre und älter) bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Anfangsdosierung beträgt 400 mg Ibuprofen (1 Tablette Ibuflam-Lysin, entsprechend 684 mg Ibuprofen-Lysinat). Falls erforderlich, können anschließend 400 mg Ibuprofen (1 Tablette Ibuflam-Lysin) alle 6 Stunden nach Bedarf eingenommen werden.

Das Intervall zwischen zwei Dosen sollte mindestens 6 Stunden betragen.

Die maximale Tagesdosis bei rezeptfreier Abgabe beträgt 1200 mg Ibuprofen (3 Tabletten Ibuflam-Lysin) innerhalb von 24 Stunden.

Wenn bei Erwachsenen die Einnahme des Arzneimittels bei Migränekopfschmerzen oder Fieber länger als 3 Tage oder zur Behandlung von Schmerzen länger als 4 Tage notwendig ist oder wenn die Symptome sich verschlechtern, wird dem Patienten geraten, einen Arzt zu konsultieren.

Wenn bei Jugendlichen (12 Jahre und älter) die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten entspricht die Dosierung derjenigen bei Erwachsenen, jedoch ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder unter 40 kg Körpergewicht (unter 12 Jahren)

Ibuflam-Lysin ist wegen der Stärke einer Einzeldosis bei Kindern unter 40 kg Körpergewicht (unter 12 Jahren) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, jedoch ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Tablette kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Wenn die Tablette während oder kurz nach einer Mahlzeit eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt verzögert sein. Jedoch verbessert die Einnahme mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit des Arzneimittels und reduziert die Wahrscheinlichkeit von gastrointestinalen Problemen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte (z. B. Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) nach Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) und anderen nicht steroidal Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR).
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR.
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- Bei Patienten mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen.
- Störungen der Blutgerinnung und der Blutbildung.
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV).
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz.
- Schwere Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhö oder ungenügende Flüssigkeitsaufnahme).
- Kinder unter 40 kg Körpergewicht (unter 12 Jahren).
- Letztes Drittel der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken unten).

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Ibuflam-Lysin in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich

selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, 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 4.8).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder 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 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 ungewöhnlichen 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 (SSRI) oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Ibuflam-Lysin zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

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

(z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich

- Bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).
- Bei Risikopatienten, d. h. solchen mit Einschränkung der Herz- und Nierenfunktion, unter Behandlung mit Diuretika oder mit Dehydrierung jeglicher Ätiologie, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.
- Bei Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).
- Bei länger dauernder Anwendung wird eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes sowie der Nieren und Leberwerte empfohlen. Bei einer Verschlechterung der Leberfunktion unter Ibuprofen-Therapie ist das Absetzen der Behandlung angebracht; daraufhin normalisiert sich der Gesundheitszustand gewöhnlich wieder. Gelegentliche Kontrollen des Blutzuckers sind ebenfalls zu empfehlen.
- Direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.
- Bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie).
- Bei Patienten mit Asthma.
- Bei Patienten, die mit Antikoagulantien vom Cumarintyp behandelt werden. Häufigere Kontrollen der Gerinnungsparameter sind bei Patienten, die Antikoagulantien vom Cumarintyp erhalten, angebracht.
- Bei systemischem Lupus erythematoses und bei Mischkollagenose (Risiko für eine aseptische Meningitis). Bei Patienten, die mit Ibuprofen behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen eine aseptische Meningitis beobachtet. Obwohl die Erkrankung eher bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses oder verwandten Bindegewebserkrankungen auftritt, wurde eine aseptische Meningitis auch bei Patienten ohne zugrunde liegende chronische Krankheit berichtet.
- Falls Sehstörungen wie verschwommenes Sehen, Gesichtsfeldausfall oder Störung des Farbensehens auftreten, ist die Unterbrechung der Behandlung erforderlich.
- Bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auf-

treten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sogenanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.

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

Hautreaktionen

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

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

Sonstige Hinweise

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

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. Das Risiko kann bei physischer Belastung in Verbindung mit Salzverlust und Dehydratation erhöht sein. Dies sollte daher vermieden werden.

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

Ibuprofen kann die Symptome einer Infektion verschleiern (Fieber, Schmerzen, Schwellung).

Die Anwendung von Hemmstoffen der Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese kann die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen. Dieser Effekt ist reversibel und bessert sich nach Absetzen der Behandlung. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte ein Absetzen von Ibuprofen in Betracht gezogen werden.

Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Lysin mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Ibuprofen (wie andere NSAR) darf nur mit besonderer Vorsicht zusammen mit folgenden Arzneistoffen eingenommen werden:

- Acetylsalicylsäure oder andere NSAR: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen.
- 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).
- Glukokortikoide: erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Antihypertensiva und Diuretika: NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Betablockers oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

SANOFI Ibuflam-Lysin[®] 400 mg Filmtabletten

- Kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (die Kontrolle des Serumkaliums wird empfohlen).
- Antikoagulanzen: NSAR können die Wirkungen von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium, Digoxin, Phenytoin: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuflam-Lysin mit Lithium-, Digoxin- oder Phenytoinpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serumlithiumspiegel, der Serumdigoxinspiegel und der Serumphenytoinspiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
- Methotrexat: Die Gabe von Ibuflam-Lysin innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.
- Baclofen: Es gibt klinische Daten, die darauf hinweisen, dass NSAR die Plasmaspiegel dieses Arzneimittels erhöhen könnten.
- Zidovudin: Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatomate bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.
- Chinolon-Antibiotika: Daten bei Tieren zeigen, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle in Verbindung mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolon-Antibiotika einnehmen, können ein erhöhtes Risiko haben, Krampfanfälle zu entwickeln.
- Ciclosporin, Tacrolimus: können das Risiko der Nephrotoxizität aufgrund einer verminderten Prostaglandinsynthese in den Nieren erhöhen. Bei Kombinationstherapie muss die Nierenfunktion, insbesondere bei älteren Patienten, engmaschig überwacht werden.
- Sulfonylharnstoffderivate: Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht steroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.
- Sulfinpyrazon, Probenecid: Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
- Aminoglykoside: Da Ibuprofen die Clearance von Aminoglykosiden verzögern kann, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko für Nephrotoxizität und Ototoxizität erhöhen.
- CYP2C9-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung des CYP2C9-Substrats Ibuprofen mit CYP2C9-Inhibitoren kann die Ibuprofen-Exposition erhöhen. In einer Studie mit den CYP2C9-Inhibitoren Voriconazol und Fluconazol wurde eine um

ungefähr 80 bis 100 % gesteigerte S(+)-Ibuprofen-Exposition gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit potenten CYP2C9-Inhibitoren sollte eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis in Betracht gezogen werden, insbesondere bei der Anwendung von hochdosiertem Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol.

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 war von weniger als 1 % auf circa 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

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

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann,
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann,
 - Hemmung von Uteruskontraktionen mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs.

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

Stillzeit

Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Konzentrationen in die Muttermilch über. Aufgrund der minimalen

Menge in der Muttermilch, der kurzen Eliminationshalbwertszeit sowie der Tatsache, dass bislang keine Berichte über schädigende Einflüsse auf Säuglinge vorliegen, kann Ibuprofen in der Stillzeit zur kurzfristigen Behandlung von Schmerzen oder Fieber in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Die Sicherheit nach Langzeitanwendung wurde nicht etabliert.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cylooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

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

Da bei der Anwendung von Ibuflam-Lysin in höherer Dosierung zentralnervöse 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

In der Tabelle auf Seite 4 werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ibuprofen, eingeteilt gemäß MedDRA-Terminologie, zusammen mit der jeweiligen Häufigkeit zusammengefasst:

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)

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 gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können, insbesondere bei älteren Patienten, auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach der Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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

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

Ibuprofen-Lysin[®] 400 mg Filmtabletten SANOFI

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis) wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht steroidal entzündungshemmenden Mitteln beschrieben. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht steroidal entzündungshemmenden Mitteln. Wenn während der Anwendung von Ibuprofen-Lysin 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.
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. 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-Lysin nicht mehr einzunehmen.
	Selten	Aseptische Meningitis (besonders bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus oder Mischkollagenose)
	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen (Gesichtsödem, Zungenschwellung, Larynxödem, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotonie, lebensbedrohlicher Schock). Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Natrium- und Flüssigkeitsretention
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Depression, emotionale Labilität, psychotische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Vertigo, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Selten	Störungen des Farbensehens, toxische Amblyopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus
Herzkrankungen	Selten	Herzinsuffizienz
	Sehr selten	Palpitationen, Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckabfall, Hypertonie, Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Bronchospasmen (besonders bei Asthmatikern), Exazerbation eines Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Nausea, Erbrechen, Sodbrennen, Diarrhö, Obstipation, Flatulenz
	Häufig	Bauchschmerzen, geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können
	Gelegentlich	Gastritis, gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung (Meläna, Hämatemesis), und Perforation, ulzerative Stomatitis, Exazerbation eines Morbus Crohn, Exazerbation einer Colitis
	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Veränderungen der Leberfunktion (gewöhnlich reversibel)
	Sehr selten	Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Urtikaria, Pruritus
	Sehr selten	Alopezie, bullöse Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema multiforme. In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).
	Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Sehr selten	Zystitis, Hämaturie, Nierenfunktionsstörungen einschließlich nephrotischen Syndroms oder interstitieller Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann, Papillennekrose, insbesondere bei Langzeitanwendung, erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum und Ödeme. Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

SANOFI Ibuflam-Lysin[®] 400 mg Filmtabletten

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

Eine Überdosierung von Ibuprofen verursacht vor allem gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, gastrointestinale Blutung oder, seltener, Diarrhö) und bei schwerwiegenderer Vergiftung zentralnervöse Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Schläfrigkeit, Desorientierung, Krämpfe oder Koma). Gelegentlich kommt es zu Konvulsionen. Bei schwerwiegender Intoxikation kann eine metabolische Azidose auftreten und die Prothrombinzeit/INR kann verlängert bzw. erhöht sein, möglicherweise infolge einer Wechselwirkung mit zirkulierenden Gerinnungsfaktoren. Akutes Nierenversagen und Leberschäden können vorkommen. Bei Asthmapatienten ist eine Exazerbation des Asthmas möglich. Weiterhin können Hypotonie und respiratorische Depression auftreten. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten.

Therapiemaßnahmen

Ein spezifisches Antidot existiert nicht, die Behandlung ist unterstützend und symptomatisch.

Therapie der akuten Überdosierung: Möglichst bald Durchführung einer Magenspülung mit der Gabe von Aktivkohle, falls der Patient innerhalb von einer Stunde nach Einnahme einer potenziell toxischen Dosis eintrifft und Gabe von Laxanzien oder Auslösen von Erbrechen.

Die Behandlung sollte unterstützend und symptomatisch sein und umfasst die Kontrolle und Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushalts, die Aufrechterhaltung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen; bei Krämpfen kann Diazepam oder Lorazepam verabreicht werden, bei Hypotonie Plasmaexpander, gegebenenfalls Dopamin oder Noradrenalin. Bei Asthma sind Bronchodilatoren zu verabreichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Ibuprofen-Lysinat ist das Lysinatz von Ibuprofen, einem NSAR vom Typ der Propionsäure-Derivate. Die therapeutischen Wirkungen von Ibuprofen-Lysinat beruhen auf seiner inhibitorischen Wirkung auf das En-

zym Cyclooxygenase, wodurch die Prostaglandinsynthese gehemmt wird. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

Nach oraler Gabe dissoziiert Ibuprofen-Lysinat in Ibuprofensäure und Lysinat. Das Lysinat hat keine nennenswerte pharmakologische Aktivität. Deshalb sind die pharmakologischen Eigenschaften von Ibuprofen-Lysinat die gleichen wie von Ibuprofensäure.

In einer klinischen Prüfung an 350 Probanden mit postoperativen Zahnschmerzen wurde eine zumindest gleichwertige Wirksamkeit von Ibuflam-Lysin im Vergleich mit 400 mg Ibuprofensäure-Tabletten gezeigt und die Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Behandlung mäßig starker bis starker Schmerzen nachgewiesen.

Die ersten beiden primären Endpunkte dieser Studie, Überlegenheit gegenüber Placebo und die Nichtunterlegenheit gegenüber Ibuprofensäure-Tabletten, wurden nachgewiesen. Für den dritten primären Endpunkt der Studie, Schmerzlinderung nach 45 Minuten, konnte die Überlegenheit gegenüber Ibuprofensäure-Tabletten nicht nachgewiesen werden. Die vorgeplante Sekundäranalyse der Zeit bis zum Wirkungseintritt (Zeit bis zu jedweder Linderung, Zeit bis zur bedeutsamen Linderung, Zeit, bis der Schmerz halb verschwunden ist) zeigte keinerlei signifikante Unterschiede zwischen Ibuprofensäure-Tabletten und Ibuflam-Lysin. Der schnellere Wirkungseintritt wurde in Post-hoc-Analysen nur durch die sekundären Parameter Schmerzlinderung und Schmerzintensität nach 15 und nach 30 Minuten unterstützt. In Bezug auf die Sicherheit gab es keine Unterschiede zwischen Ibuflam-Lysin und Ibuprofensäure-Tabletten. Jedoch war die Studie nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in der Sicherheit festzustellen.

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

Die meisten pharmakokinetischen Daten, die nach Gabe von Ibuprofensäure erhalten wurden, treffen auch für Ibuprofen-Lysinat zu.

Nach oraler Applikation wird Ibuprofen rasch und gut resorbiert.

Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe von Ibuprofen bei nüchternem Magen bereits nach 1 bis 2 Stunden erreicht, bei Einnahme mit einer Mahlzeit nach ungefähr 1 bis 3 Stunden.

Allerdings wird Ibuprofen nach Gabe von Ibuflam-Lysin schneller aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden, nüchternen Probanden wurde das schnellere Erreichen maximaler Plasmaspiegel mit Ibuflam-Lysin im Vergleich zu 400 mg Ibuprofensäure-Tabletten bestätigt. Der mittlere Unterschied bei der t_{max} betrug 15 Minuten. Maximale Plasmaspiegel von 37 µg/ml wurden 45 Minuten nach oraler Gabe von Ibuflam-Lysin erreicht, verglichen mit 30 µg/ml 60 Minuten nach Gabe von 400 mg Ibuprofensäure-Tabletten. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der Plasmaspiegel war für Ibuflam-Lysin und Ibuprofensäure Tabletten vergleichbar.

Die Eliminationshalbwertszeit von Ibuprofen beträgt in etwa 2 Stunden. Ibuprofen wird an Plasmaproteine gebunden, die Bindung ist jedoch reversibel.

Es wird relativ rasch in der Leber in zwei inaktive Metaboliten metabolisiert und diese werden entweder als solche oder als Konjugate zusammen mit unverändertem Ibuprofen renal ausgeschieden, ein kleinerer Teil wird biliär in die Fäzes eliminiert. Bei verminderter Ausscheidung kann eine Wirkstoffakkumulation im Organismus auftreten. Die Ibuprofen-Ausscheidung ist 24 Stunden nach Gabe der letzten Dosis abgeschlossen. Die Bioverfügbarkeit wird bei Einnahme mit einer Mahlzeit geringfügig verändert.

Ibuprofen passiert die Plazentaschranke und wird in einer Menge von weniger als 1 µg/ml in die Muttermilch ausgeschieden.

Bei älteren Menschen wurde kein besonderer Unterschied im Pharmakokinikprofil beobachtet.

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 Tierespezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen auf (z. B. Ventrikelseptumdefekte).

Ibuprofen-Lysin[®] 400 mg Filmtabletten SANOFI

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hyprolose
Natriumstearylumfumarat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 6.000
Talkum
Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80
Simecon-Emulsion SE 4 (bestehend aus Simecon – Sorbinsäure [Ph. Eur.] – Methylcellulose – Wasser)
Erythrosin (E 127)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere Blister

Die Blisterpackung besteht aus einer weißen, dreilagigen PVC/Aclar/PVC-Folie und Aluminiumfolie.

Herkömmliche Blister (alternativ)

Die Blisterpackung besteht aus einer transparenten, dreilagigen PVC/Aclar/PVC-Folie und Aluminiumfolie oder einer transparenten, dreilagigen PVC/PE/PVdC-Folie und Aluminiumfolie.

Packungsgrößen

Packungen mit 6, 12, 18 oder 24 Filmtabletten.

Das heißt, 1 oder bis zu 4 Blisterpackungen mit je 6 Filmtabletten, zusammen mit der Gebrauchsinformation in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

84271.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt