

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IBULYSIN ADGC 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen (als Ibuprofen-DL-Lysin (1:1)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Oblonge, bikonvexe, weiße bis cremeweiße Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Die Maße der Tabletten betragen etwa 20 mm x 8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von Kopfschmerzen und Migräne.

IBULYSIN ADGC ist indiziert zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht ab 40 kg.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg (12 Jahre und älter):

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

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

Körpergewicht (Alter)	Einzel-dosis	max. Tagesdosis
≥ 40 kg (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	1 Filmtablette entsprechend 400 mg Ibuprofen (als Ibuprofen-DL-Lysin (1:1))	3 Filmtabletten entsprechend 1.200 mg Ibuprofen (als Ibuprofen-DL-Lysin (1:1))

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von IBULYSIN ADGC ist kontraindiziert bei Jugendlichen unter 40 kg Körpergewicht und Kindern unter 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten:

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

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2):

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

IBULYSIN ADGC 400 mg Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit während oder nach einer Mahlzeit eingenommen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit.
- Ungeklärte Blutbildungsstörungen.
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).

- Gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR).
- Zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV),
- Schwere Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhö oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).
- Jugendliche unter 40 kg Körpergewicht und Kinder unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von IBULYSIN ADGC in Kombination mit 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 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

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

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

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche 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 oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

Bei mit IBULYSIN ADGC behandelten Patienten wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Das Kounis-Syndrom umfasst kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion mit einer Verengung der Koronararterien und kann potenziell zu einem Myokardinfarkt führen.

Schwere Hautreaktionen:

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

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

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

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen:

IBULYSIN ADGC kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn IBULYSIN ADGC zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Sonstige Hinweise:

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

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte;
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz;
- bei eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Niereninsuffizienz kann sich die Nierenfunktion weiter verschlechtern (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8);
- bei Dehydratation;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von IBULYSIN ADGC ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.
- Bei Patienten mit bestehendem oder anamnestisch bekanntem Asthma und allergischen Erkrankungen kann ein Bronchospasmus ausgelöst werden.

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

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

Bei länger dauernder Anwendung von IBULYSIN ADGC 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 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. Dieses Risiko ist unter körperlicher Belastung einhergehend mit Salzverlust und Dehydratation möglicherweise erhöht.

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

Kinder und Jugendliche:

Es besteht das Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere NSAR einschließlich Salicylate:

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

Acetylsalicylsäure:

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen, ausgenommen niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (maximal 75 mg/Tag) auf Anweisung eines Arztes (siehe Abschnitt 4.4). Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig angewendet werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Bei gleichzeitiger Anwendung von IBULYSIN ADGC mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithium-haltigen Arzneimitteln kann die Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxinspiegel und der Serum-Phenytoinspiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Andere NSAR (einschl. selektiver COX-2-Hemmer): Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr NSAR ist zu vermeiden, da dies das Risiko für Nebenwirkungen möglicherweise erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten) und Diuretika:

NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte oder ältere, niereninsuffiziente Patienten) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Betablockers 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 älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden.

und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

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

Glucocorticoide: Das Risiko für gastrointestinale Ulzera oder Blutungen ist erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI): Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat:

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

Ciclosporin: Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nichtsteroidaler 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:

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nichtsteroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von IBULYSIN ADGC und Sulfonylharnstoffen wird vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Mifepriston: Nach der Anwendung von Mifepriston sollten 8–12 Tage lang keine NSAR angewendet werden, da diese die Wirkung von Mifepriston abschwächen können.

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: Tierexperimentellen Daten weisen darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfällen in Zusammenhang mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolon-Antibiotika einnehmen haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.

CYP2C9-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit CYP2C9-Hemmern kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Hemmer), wurde eine um etwa 80-100% erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP2C9-Hemmer sollte eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol angewendet werden.

Pflanzliche Arzneimittel: Ginkgo biloba kann das Risiko für Blutungen bei NSAR verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen erhöhte sich von unter 1 % auf etwa 1,5 % . Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

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

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von IBULYSIN ADGC ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte IBULYSIN ADGC während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn IBULYSIN ADGC bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von IBULYSIN ADGC ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. IBULYSIN ADGC sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörungen (siehe oben)
- die Mutter und das Neugeborene 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, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist IBULYSIN ADGC im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit

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

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cylooxygenase / 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

Im Allgemeinen hat Ibuprofen keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da jedoch bei Anwendung von IBULYSIN ADGC in höheren Dosen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann die Reaktionsfähigkeit und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen in Einzelfällen beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße für die Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierten 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 Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis sowie Verschlimmerung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen ist abhängig von Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

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 systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer

nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Anwendung von IBULYSIN ADGC Anzeichen 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 Bewusstseinstörung 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, IBULYSIN ADGC sofort abzusetzen, jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln zu vermeiden und den 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 IBULYSIN ADGC 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 sollte der Patient angewiesen werden, unverzüglich den Arzt zu informieren und die Anwendung von Ibuprofen abubrechen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus, Hörverluste.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Nicht bekannt: Kounis-Syndrom.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Arterielle Hypertonie, Vaskulitis

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 Durchbruch. Ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis.

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Verschiedenartige Hautausschläge

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

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

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Sehr selten können auch Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut auftreten.

Die Nierenfunktion sollte 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

Bei Dosen unter 100 mg/kg ist das Auftreten von Symptomen unwahrscheinlich.

Symptome

Symptome können sein: Übelkeit, Magenschmerzen, Erbrechen (möglicherweise auch mit Blut), Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrung, Nystagmus, Schwäche, Schwindel, Schläfrigkeit, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Krämpfe (vor allem bei Kindern einschließlich myoklonischer Krämpfe). Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen und Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich. **Eine längere Anwendung bei höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu**

renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Ferner kann es zu Hypothermie, Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

Therapiemaßnahmen

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen-Lysin ist das Lysinsalz von Ibuprofen.

Wirkmechanismus

Ibuprofen ist ein NSAR aus der Gruppe der Propionsäure-Derivate, das seine Wirkung über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese ausübt. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Darüber hinaus wird die Thrombozytenaggregation reversibel gehemmt. Nach oraler Anwendung dissoziiert Ibuprofen-Lysin zu Ibuprofensäure und Lysin. Lysin hat keine bekannte pharmakologische Aktivität. Die pharmakologischen Eigenschaften von Ibuprofen-Lysin entsprechen daher denen von Ibuprofensäure.

Klinische Daten zeigen, dass die schmerzlindernde Wirkung nach Einnahme der in einer Tablette enthaltenen Dosis von 684 mg Ibuprofen-Lysin (entsprechend 400 mg Ibuprofen) bis zu 8 Stunden lang anhalten kann.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Anwendung 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 Anwendung von Ibuprofensäure erhoben wurden, sind auch für Ibuprofen-Lysin gültig.

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden bei festen schnell freisetzenden Darreichungsformen von Ibuprofensäure 1–2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei Gabe von

IBULYSIN ADGC erfolgt die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt jedoch schneller, mit einer maximalen Plasmakonzentration etwa 30 Minuten (mediane $T_{\max}$) nach Einnahme im nüchternen Zustand (Bezugnehmend auf BE-Studie UBI-540-16 von 2016).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 99 %.

Biotransformation

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

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und bei Leber- und Nierenerkrankungen 1,8–3,5 Stunden. Die pharmakologisch inaktiven Metaboliten werden vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in tierexperimentellen Studien hauptsächlich in Form von Läsionen und Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt. Aus In-vitro- und In-vivo-Studien ergaben sich keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation bei Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Bei maternal toxischen Dosen wurde eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen (Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Copovidon
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) teilhydrolysiert
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol 4000
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
Natriumhydrogencarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes PVC/PVDC//Al-Blisterpackungen oder kindergesicherte weiße PVC/PVDC//Al/Polyester-Blisterpackungen

Packungen zu 10, 12, 20, 24, 30 oder 50 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 53 53 010

Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203105.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.07.2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.10.2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig