

**IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen****ratiopharm****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS***IBU-ratiopharm direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Beutel enthält 400 mg Ibuprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Glucose, Sorbitol

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* ist zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber indiziert.*IBU-ratiopharm* ist bei Jugendlichen ab 40 kg Körpergewicht (ab 12 Jahren) und Erwachsenen indiziert.**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

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

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

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamt-dosis. 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.

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen ratiopharm

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

*IBU-ratiopharm 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, Angioödemem 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.

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

**ratiopharm**

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).

#### 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.  $\leq 1.200$  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. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Produkten wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. 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.

#### Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Ibuprofen 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 Ibuprofen 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.

#### 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 renaler 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.

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

**ratiopharm**

## 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.

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).

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

**ratiopharm**

## 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.

## Antikoagulanzen:

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen 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.

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

**ratiopharm**

## 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-fötale 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-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

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

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

**ratiopharm**

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Ibuprofen im dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

## 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

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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).

### Aufstellung der 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

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

**ratiopharm**

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.

## 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 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, 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, Hörverlust.

## Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.

## 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 Perforation. Ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn, Gastritis (siehe Abschnitt 4.4).



# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

**ratiopharm**

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“).

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

#### 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](http://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 schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. 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

#### Wirkmechanismus

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.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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.

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

**ratiopharm**

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).

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

---

# IBU-ratiopharm<sup>®</sup> direkt 400 mg Pulver zum Einnehmen

---

ratiopharm

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/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Oktober 2016  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig