

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imbun® Zäpfchen, 500 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ibuprofen, DL-Lysinsalz
Phenylpropionsäurederivat
nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum

1 Zäpfchen enthält 500 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz bzw. 300 mg Ibuprofen

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur Schmerzstillung und bei Fieber:

Die empfohlene Einzeldosis für Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene liegt bei 342 bis 684 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz (entsprechend 200 mg bis 400 mg Ibuprofen). Die Tagesgesamtosis sollte ca. 2040 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz (entsprechend 1200 mg Ibuprofen) nicht überschreiten und auf 2–4 Einzelgaben über den Tag verteilt werden.

Für Kinder ab 12 Jahren und Jugendliche bis 15 Jahren beträgt die empfohlene Tagesgesamtosis ca. 34 bis zu 50 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz pro kg Körpergewicht (entsprechend 20 bis 30 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht), verteilt auf 3–4 Einzelgaben.

| Alter: | Einzel-dosis: Imbun® Zäpfchen | Tages-gesamtosis: Imbun® Zäpfchen |
|--|---|---|
| Jugendliche (ab 12 Jahren) (ab 40 kg KG) | 1 (entsprechend 500 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz bzw. ca. 300 mg Ibuprofen) | 2–3 (entsprechend 1000–1500 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz bzw. bis ca. 900 mg Ibuprofen) |

| Alter: | Einzel-dosis: Imbun® Zäpfchen | Tages-gesamtosis: Imbun® Zäpfchen |
|------------|---|---|
| Erwachsene | 1 (entsprechend 500 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz bzw. ca. 300 mg Ibuprofen) | bis 4 (entsprechend 2000 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz bzw. bis ca. 1200 mg Ibuprofen) |

Zur Therapie rheumatischer Erkrankungen:

Ibuprofen wird in Abhängigkeit vom Alter bzw. Körpergewicht dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt zwischen 2040 mg und 4080 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz pro Tag (entsprechend 1200 und 2400 mg Ibuprofen pro Tag). Die maximale Einzeldosis sollte höchstens 1360 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz (entsprechend 800 mg Ibuprofen) betragen.

Zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen bei Kindern liegt zur Dosierung kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor, daher kann eine begründete Dosisempfehlung derzeit nicht gegeben werden. Auf der Basis der Richtlinien zur Dosierung bei Schmerz und Fieber (s. o.) kann eine Tagesdosierung von ca. 34 bis zu ca. 50 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz pro kg Körpergewicht (entsprechend 20 bis 30 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht) auch zur Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Kindern ab 12 angewendet werden. Die Tagesgesamtosis sollte auf 3–4 Einzelgaben über den Tag verteilt werden.

| Alter: | Einzel-dosis: Imbun® Zäpfchen | Tages-gesamtosis Imbun® Zäpfchen |
|---|--|--|
| Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene | 1–2 (entsprechend 500 bis 1000 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz bzw. ca. 300 bis ca. 600 mg Ibuprofen) | 4–8 (entsprechend 2000 mg bis 4000 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz bzw. ca. 1200 bis ca. 2400 mg Ibuprofen) |

Art und Dauer der Anwendung:

Imbun® Zäpfchen nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Anwendung von Imbun® Zäpfchen über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.4)

Bei Fieber und Schmerzen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem jeweiligen Beschwerdebild. Die Behandlung mit Imbun® Zäpfchen sollte jedoch wenige Tage nicht überschreiten. Bestehen die Beschwerden über diesen Zeitraum hinaus,

ist die Abklärung durch einen Arzt erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (s. 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 s. 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 s. Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (jünger als 15 Jahre)

Zur Schmerzstillung und bei Fieber:

Für Kinder ab 12 Jahren und Jugendliche bis 15 Jahren beträgt die empfohlene Tagesgesamtosis ca. 34 bis zu ca. 50 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz pro kg Körpergewicht (entsprechend 20 bis 30 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht), verteilt auf 3–4 Einzelgaben (s. weiter oben).

Zur Therapie rheumatischer Erkrankungen:

Zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen bei Kindern liegt zur Dosierung kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor, daher kann eine begründete Dosisempfehlung derzeit nicht gegeben werden. Auf der Basis der Richtlinien zur Dosierung bei Schmerz und Fieber (s. o.) kann eine Tagesdosierung von ca. 34 bis zu ca. 50 mg Ibuprofen, DL-Lysinsalz pro kg Körpergewicht (entsprechend 20 bis zu 30 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht) auch zur Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Kindern angewendet werden. Die Tagesgesamtosis sollte auf 3–4 Einzelgaben über den Tag verteilt werden (s. weiter oben).

4.3 Gegenanzeigen

Imbun® Zäpfchen darf nicht angewendet werden bei:

- einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen, DL-Lysinsalz oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern 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 Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen

- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- schwerer Herzinsuffizienz
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (s. Abschnitt 4.6)
- Kindern unter 12 Jahren.

Kinder unter 12 Jahren dürfen Imbun® Zäpfchen nicht anwenden, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen andere Ibuprofen-Zubereitungen mit geringerer Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Imbun® Zäpfchen in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

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 (s. Abschnitt 4.8).

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 (s. 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 (s. Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (s. unten und Abschnitt 4.5).

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

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

Wenn es bei Patienten unter Imbun® Zäpfchen 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) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (s. Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei einer hohen Dosis (2400 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist. Insgesamt gesehen deuten die epidemiologischen Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z. B. < 1200 mg täglich) mit einem erhöhten Herzinfarkt-Risiko in Zusammenhang steht.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (s. Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Imbun® Zäpfchen abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise:

Imbun® Zäpfchen sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (s. 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 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 Imbun® Zäpfchen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Imbun® Zäpfchen die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ibuprofen, DL-Lysinsalz, der Wirkstoff von Imbun® Zäpfchen, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Ergebnisse experimenteller Untersuchungen weisen auf eine Abschwächung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen hin. Diese Interaktion könnte den erwünschten protektiven kardiovaskulären Effekt von ASS reduzieren. Ibuprofen, DL-Lysinsalz sollte daher bei Patienten, die zur Hemmung der Thrombozytenaggregation ASS erhalten, nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei länger dauernder Gabe von Imbun® Zäpfchen ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

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

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 gleichzeitigen Genuss von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt

oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ibuprofen, DL-Lysinsalz (wie andere NSAR) sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen angewendet/eingegenommen werden:

Andere NSAR einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen, DL-Lysinsalz mit anderen NSAR vermieden werden (s. Abschnitt 4.4).

Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure:

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von ex vivo Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

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

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

Nicht-steroidale Antirheumatika 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, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Imbun® Zäpfchen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Glucocorticoide:

erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (s. Abschnitt 4.4)

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen kann die Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure beeinträchtigt sein (s. Abschnitt 4.4).

Methotrexat:

Die Gabe von Imbun® Zäpfchen 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 nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen, DL-Lysinsalz nicht ausgeschlossen werden.

Antikoagulantien:

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (s. Abschnitt 4.4.)

Sulfonylharnstoffe:

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen, DL-Lysinsalz und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus:

Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.

Zidovudine:

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

Probenecid und Sulfipyrazon:

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

4.6 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. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren

berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Ibuprofen, DL-Lysinsalz nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen, DL-Lysinsalz 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 thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Ibuprofen, DL-Lysinsalz während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Der Wirkstoff Ibuprofen, DL-Lysinsalz und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität

Die Anwendung von Imbun® Zäpfchen kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Imbun® Zäpfchen in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Imbun® Zäpfchen in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen

beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

| | |
|---|--|
| Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten | Häufig: weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten |
| Gelegentlich: weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten | Selten: weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten |
| Sehr selten: 1 oder weniger von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle | |

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 Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Sektion 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (s. 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, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei einer hohen Dosis (2400 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist.

Herzkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

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 Nervensystems

Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Häufig: Gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch. Ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Gastritis

Sehr selten: Ösophagitis, Pankreatitis.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei der Anwendung von Zäpfchen können häufig lokale Reizerscheinungen, blutige Schleimabsonderungen oder schmerzhafte Defäkation auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: 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 Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut auftreten.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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 Varizelleninfektion kommen (s. auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Wenn während der Anwendung von Imbun® Zäpfchen 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. Prä-

disponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Arterielle Hypertonie.

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 Imbun® Zäpfchen nicht mehr einzunehmen.

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Bei länger dauernder Gabe sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung:

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen und Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika
Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01AE 01

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

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. In einer Studie, in der 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis 8 Stunden vor bzw. 30 Minuten nach der Gabe eines schnell freisetzen- den Acetylsalicylsäure-Präparats (81mg) eingenommen wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Blutplättchenaggregation. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von ex vivo Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei oraler Applikation wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Leber- und Nierenkranken 1,8–3,5 Stunden, die Plasmaproteinbindung etwa 99 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe einer normal freisetzen- den Arzneiform nach 1–2 Stunden erreicht.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahre 1998 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit Imbun® Suppositorien an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (Ibuprofen Suppositorien) folgende Werte:

| | Test- präparat 2 Imbun® Suppo- sitorien (585,2 mg Ibuprofen) | Referenz- präparat 1 Ibuprofen Suppo- sitorium (500 mg Ibuprofen) |
|---|--|---|
| maximale Plasma- konzentration (C _{max}) [µg/ml] | 32,20 ± 7,72 | 27,71 ± 7,37 |
| Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration (t _{max}) [h] | 2,31 ± 0,81 | 3,34 ± 0,76 |
| Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC) [µg/ml h] | 166,77 ± 32,97 | 137,13 ± 30,56 |

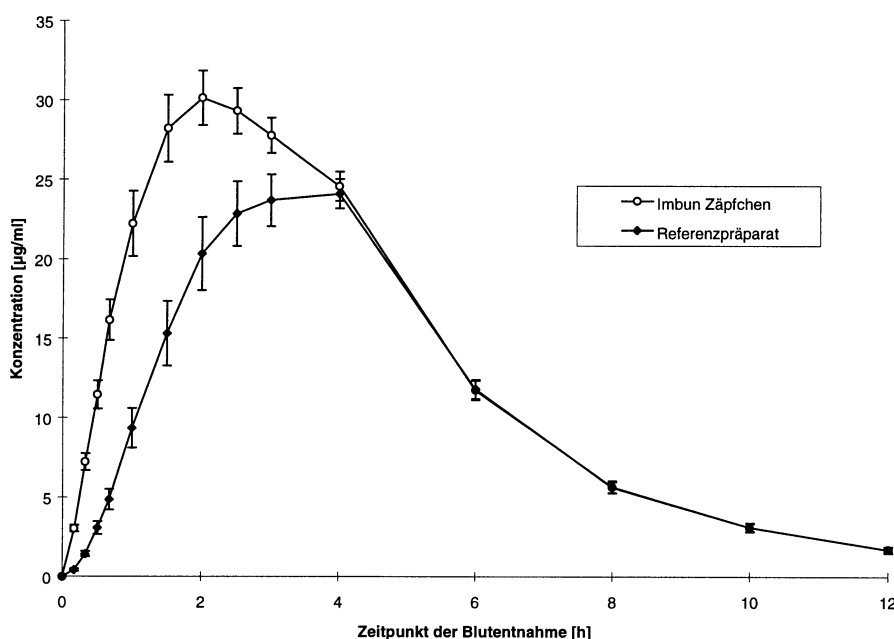
Angaben der Werte als Mittelwerte und Standardabweichungen.

Siehe Abbildung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulcera im Magen-Darm-Trakt.

Mittlere Plasmaverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations- Zeit-Diagramm:



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 tumorerezeugende 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glyceroltrialkanoat, Phospholipide aus Sojabohnen, hochdisperses Siliciumdioxid, Hartfett.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Imbun® Zäpfchen nicht über 25 °C lagern. Durch Wärme weich gewordene Zäpfchen in der Umhüllung werden durch kurzes Lagern (15–30 min.) im Kühlschrank verwendungs- fähig.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 10 Zäpfchen **N 1**
AP mit 100 Zäpfchen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0
Fax: (0731) 7047-298

24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 440 11

8. ZULASSUNGSNUMMER

15797.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
09.09.1992

Verlängerung der Zulassung:
18.05.1998/27.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

01/2012

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHTSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin