



HENNIG

Esprenit®

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Esprenit® 400 mg Filmtabletten
Esprenit® 600 mg Filmtabletten
Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Ibuprofen

Esprenit® 400 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen.

Esprenit® 600 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 600 mg Ibuprofen.

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 800 mg Ibuprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

150 mg Glucose-Monohydrat und 160 mg Sucrosepalmitat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Esprenit® 400 mg Filmtabletten

Filmtablette

Weiß, oblonge Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Esprenit® 600 mg Filmtabletten

Filmtablette

Weiß, oblonge Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten

Retardtablette

Weiß, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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.

Esprenit® 400 mg Filmtabletten zusätzlich:

- leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber.

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten

Wegen der verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Ibuprofen sind Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten nicht zur Therapieeinleitung bei Erkrankungen geeignet, bei

denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Esprenit® 400 mg Filmtabletten

Zur Schmerzstillung und bei Fieber:

Ibuprofen wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert. Für Erwachsene sollte über den Tag verteilt die Gesamtdosis 1200 mg Ibuprofen nicht überschreiten.

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamtdosis
	Filmtabletten Esprenit® 400 mg Filmtabletten	Filmtabletten Esprenit® 400 mg Filmtabletten
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	½ – 1 (entsprechend 200–400 mg Ibuprofen)	2–3 (entsprechend 800–1200 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 1200 und 2400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis sollte höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamtdosis
	Filmtabletten Esprenit® 400 mg Filmtabletten	Filmtabletten Esprenit® 400 mg Filmtabletten
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1–2 (entsprechend 400–800 mg Ibuprofen)	3–6 (entsprechend 1200–2400 mg Ibuprofen)

Esprenit® 600 mg Filmtabletten

Zur Therapie rheumatischer Erkrankungen:

Ibuprofen wird in Abhängigkeit vom Alter bzw. Körpergewicht dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene ab 15 Jahren liegt zwischen 1200 und 2400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis sollte höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamtdosis
	Filmtabletten Esprenit® 600 mg Filmtabletten	Filmtabletten Esprenit® 600 mg Filmtabletten
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	½ – 1 (entsprechend 300–600 mg Ibuprofen)	2–4 (entsprechend 1200–2400 mg Ibuprofen)

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten

Zur Therapie rheumatischer Erkrankungen:

Ibuprofen wird in Abhängigkeit vom Alter bzw. Körpergewicht dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene ab 18 Jahren liegt zwischen 1200 und

2400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis sollte höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamtdosis
	Retardtabletten Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten	Retardtabletten Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten
Erwachsene ab 18 Jahren	1 (entsprechend 800 mg Ibuprofen)	2–3 (entsprechend 1600–2400 mg Ibuprofen)

Art der Anwendung:

Esprenit® wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternem Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Esprenit® während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

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

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

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).

Ibuprofen, der Wirkstoff von Esprenit®, wird nicht empfohlen bei Kindern unter 6 Jahren, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Esprenit® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Anwendung 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 nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (s. Abschnitt 4.6)
- Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren (Esprenit® 400 mg/600 mg Filmtabletten) bzw. 18 Jahren (Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten).

Esprenit® 400 mg/600 mg Filmtabletten
Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren dürfen Esprenit® 400 mg/600 mg Filmtabletten nicht anwenden, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen andere Ibuprofen-Zubereitungen mit geringerer Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten 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 Esprenit® in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmern, 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 4.2).

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 (s. Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behand-

lung 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 Esprenit® zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (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 Flüssigkeitsanlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2400 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. < 1200 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 (2400 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 (2400 mg/Tag) erforderlich sind.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, eini-

ge 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 sollten Esprenit® abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe Abschnitt 4.8). Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Esprenit® bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

Sonstige Hinweise:

Esprenit® soll 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 Esprenit® 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 Esprenit® muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ibuprofen, der Wirkstoff von Esprenit®, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.



Bei länger dauernder Gabe von Esprenit® 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 Anwendung 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 Konsum von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten zusätzlich:

Dieses Arzneimittel enthält Glucose. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten 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 Gabe 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 (s. Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:
Die gleichzeitige Anwendung von Esprenit® 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 Anwendung 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 Esprenit® 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)

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:
Die Gabe von Esprenit® 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 nicht ausgeschlossen werden.

Antikoagulanzen:
Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Antikoagulanzen 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 und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Anwendung 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 Hämatoeme bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Probenicid und Sulfipyrazon:
Arzneimittel, die Probenicid oder Sulfipyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.

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

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

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

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit 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 während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.



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. Wird eine längere Anwendung bzw. Anwendung höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität:

Die Anwendung von Esprenit® 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 Esprenit® in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Esprenit® 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 Kategorien 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)

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, ulcerative 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 weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbeson-

dere in hohen Dosen (2400 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 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 Esprenit® Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstörung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

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 Esprenit® nicht mehr anzuwenden.

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

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

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Arterielle Hypertonie.

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.

Sehr selten: Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Bei länger dauernder Gabe sollten die Leberwerte 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“).

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.

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

- 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: M01AE01

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 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 (81mg) 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

5.2.1 Allgemeine Pharmakokinetik

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 Plas-

Tabelle 1

	Testpräparat Esprenit® 600 mg Filmtabletten	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	58,49 mg/l \pm 14,19	55,22 mg/l \pm 10,11
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	1,28 h \pm 0,38	1,28 h \pm 0,62
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	199,5 h mg/l \cdot h \pm 43,16	197,1 mg/l \cdot h \pm 21,83

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Plasmakonzentration [mg/l]

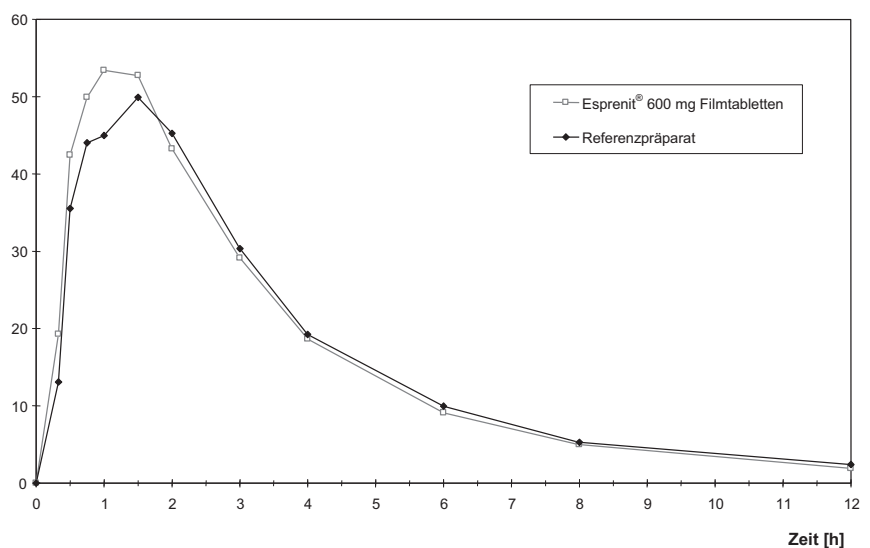


Abbildung 1: Mittlere Ibuprofen-Plasmakonzentration während 12 h nach Gabe einer oralen Einzeldosis von jeweils 600 mg (1 Filmtablette Esprenit® 600 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat (n = 8)).

Bioäquivalenz zwischen Test- und Referenzpräparat

maspiegel werden nach oraler Gabe einer normal freisetzenden Arzneiform nach 1–2 Stunden erreicht.

5.2.2 Bioverfügbarkeit

Esprenit® 600 mg Filmtabletten

Eine im Jahr 1984 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 8 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle 1

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 1).

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 2 auf Seite 6).

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).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Esprenit® 400 mg/600 mg Filmtabletten
Vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Hypromellose, Macrogl (6000), Titandioxid E 171, Talkum

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten
Povidon (K 29/32), Sucrosepalmitat, Stearinsäure (Ph.Eur.), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Glukose-Monohydrat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.



Tabelle 2

	Testpräparat Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten	Referenzpräparat (unretardiert)
maximale Plasmakonzentration im „steady-state“ ($C_{ss, max}$):	26,24 µg/ml ± 6,44	54,38 µg/ml ± 11,16
minimale Plasmakonzentration im „steady-state“ ($C_{ss, min}$):	9,53 µg/ml ± 4,68	2,09 µg/ml ± 1,43
Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve über ein Dosierungsintervall (12 Stunden) (AUC):	214,59 µg/ml × h ± 55,63	198,04 µg/ml × h ± 48,8
„half-value-duration“ (HVD):	9,89 h ± 2,41	2,58 h ± 0,39

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

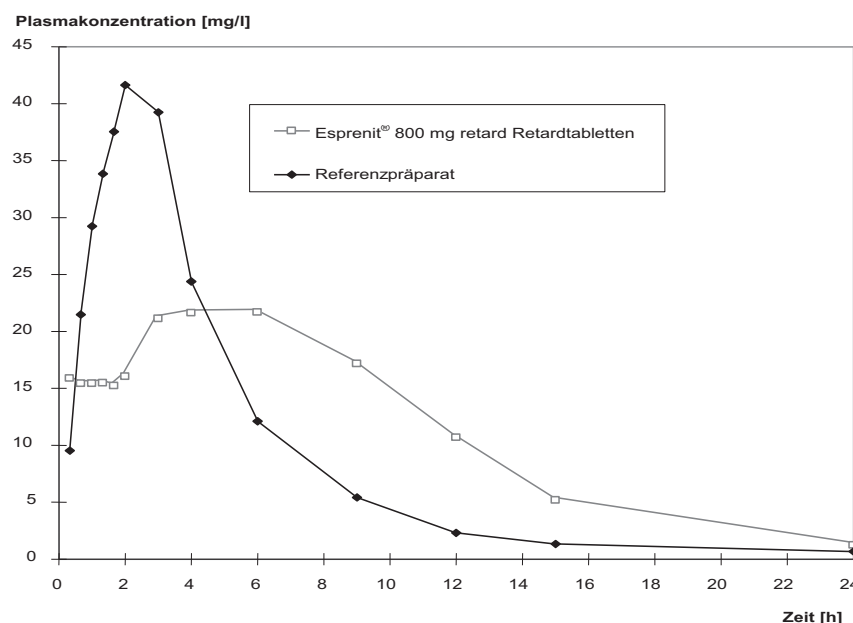


Abbildung 2: Mittlere Plasmakonzentration von Ibuprofen nach Einmalgabe von jeweils 1 Retardtablette Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten (Testpräparat) bzw. 2 Dragees zu 400 mg (Referenzpräparat) (n = 16).

Bioäquivalenz zwischen Test- und Referenzpräparat

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Esprenit® 400 mg/600 mg Filmtabletten
Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Esprenit® 400 mg/600 mg Filmtabletten
Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vorgesehen.

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Esprenit® 400 mg/600 mg Filmtabletten
OP mit 20 Filmtabletten
OP mit 50 Filmtabletten
OP mit 100 Filmtabletten

Anstaltspackung mit 10 × 100 Filmtabletten

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten
OP mit 20 Retardtabletten
OP mit 50 Retardtabletten
OP mit 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG
Liebigstraße 1-2
65439 Flörsheim am Main
Telefon: 0 61 45/5 08-0
Telefax: 0 61 45/5 08-1 40
info@hennig-am.de
http://www.hennig-am.de

8. Zulassungsnummer(n)

Esprenit® 400 mg Filmtabletten
11127.00.00

Esprenit® 600 mg Filmtabletten
11127.01.00

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten
11127.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Esprenit® 400 mg Filmtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:

30. August 1988

Datum der Verlängerung der Zulassung:

06. September 2004

Esprenit® 600 mg Filmtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:

30. August 1988

Datum der Verlängerung der Zulassung:

06. September 2004

Esprenit® 800 mg retard Retardtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:

11. April 1989

Datum der Verlängerung der Zulassung:

17. Mai 2004

10. Stand der Information

12/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt