

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 684 mg Ibuprofen-DL-Lysin (1 : 1), entsprechend 400 mg Ibuprofen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis grünlich gesprenkelte, längliche Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Größe: 19,8 × 9,5 mm.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit oder ohne Aura.

Ibu-Lysin AbZ Migräne wird angewendet bei Kindern ab 20 kg Körpergewicht (etwa 6 Jahre), Jugendlichen und Erwachsenen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Initialdosis beträgt 200 mg oder 400 mg Ibuprofen. Falls erforderlich, können zusätzliche Dosen von 200 mg oder 400 mg Ibuprofen eingenommen werden. Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der empfohlenen maximalen Tagesgesamt-dosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten. Eine Gesamtdosis von 1200 mg Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden sollte nicht überschritten werden.

Falls dieses Arzneimittel mehr als 3 Tage erforderlich ist oder sich die Symptome verschlimmern, sollte der Patient angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

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

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2):

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

Kinder und Jugendliche

Kinder ≥ 20 kg Körpergewicht (etwa 6 Jahre) und Jugendliche:

Bei Kindern und Jugendlichen richtet sich die Dosierung von Ibuprofen nach Körpergewicht (KG) bzw. Alter. Als Regel gelten 7 bis 10 mg/kg KG als Einzeldosis bis maximal 30 mg/kg KG als Tagesgesamt-dosis. Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der beobachteten Symptomatik und der empfohlenen maximalen Tagesgesamt-dosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten. Die empfohlene maximale Tagesgesamt-dosis sollte nicht überschritten werden.

Für *Ibu-Lysin AbZ Migräne* bei Kindern und Jugendlichen gilt die folgende Dosierungsrichtlinie:

| Körpergewicht | Einzeldosis | Maximale Tagesdosis |
|---------------|------------------------|---------------------|
| 20 – 29 kg | 200 mg Ibuprofen | 600 mg Ibuprofen |
| 30 – 39 kg | 200 mg Ibuprofen | 800 mg Ibuprofen |
| ≥ 40 kg | 200 – 400 mg Ibuprofen | 1200 mg Ibuprofen |

Ibu-Lysin AbZ Migräne darf bei Kindern unter 20 kg Körpergewicht nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Dauer der Anwendung

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten sollten mit Wasser eingenommen werden.

Für Patienten mit empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Ibuprofen während der Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in der Vergangenheit
- ungeklärte Blutbildungsstörungen
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- koronare Herzkrankheit oder schwere Herzinsuffizienz (siehe auch Abschnitt 4.4)

- schwere Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- letztes Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Kontraindiziert bei Kindern unter 20 kg Körpergewicht, da diese Dosisstärke aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts 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 gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

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

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

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 einer gastrointestinalen 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), sowie bei älteren Menschen. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, bei denen eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Wirkstoffen, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, erforderlich ist, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden. Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg Filmtabletten

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem leicht erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist. Insgesamt deuten die epidemiologischen Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z. B. ≤ 1200 mg täglich) mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte in Zusammenhang steht.

Hautreaktionen

In Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten.

Beim ersten Anzeichen von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ibuprofen abgesetzt werden.

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

Weitere Hinweise

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit folgenden Erkrankungen erforderlich:

- systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Mischkollagenose (siehe Abschnitt 4.8)
- angeborene Störung des Porphyrin-Stoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- eingeschränkte Nierenfunktion (da bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten kann)
- Dehydratation
- Leberfunktionsstörung
- Allergien (z. B. Hautreaktionen auf andere Arzneimittel, Asthma, Heuschnupfen), chronische Schwellung der Nasenschleimhaut oder chronische obstruktive Atemwegserkrankungen

- unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen

Zusätzliche Informationen:

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

Falls der Arzt eine Langzeittherapie mit Ibuprofen für notwendig erachtet, müssen Leberwerte, Nierenfunktion und Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung muss eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme gewährleistet sein, um einer Dehydratation und einer möglicherweise damit verbundenen Nephrotoxizität von Ibuprofen vorzubeugen.

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

Im Allgemeinen 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 den gleichzeitigen Konsum von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das Zentralnervensystem betreffen, verstärkt werden.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) wurden in sehr seltenen Fällen beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Anwendung von Ibuprofen muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinische Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

NSAR können die Symptome von Infektionen und Fieber maskieren.

Es existieren gewisse Hinweise, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität durch eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR soll daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Digoxin, Phenytoin, Lithium: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithium-Präparaten kann die Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Lithium-, Digoxin- und Phenytoin-Spiegel im Blut ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

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

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das aber gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Menschen, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie und anschließend in regelmäßigen Abständen in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle des Serum-Kaliums wird empfohlen).

- Glucocorticoide: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Antikoagulanzen: NSAR können die Wirkungen von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Methotrexat: 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.
- Zidovudin: Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatoame bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen erhalten.
- Ciclosporin: Es gibt begrenzte Hinweise auf eine mögliche Wechselwirkung, die mit einem erhöhten Risiko für Nephrotoxizität verbunden ist.
- Sulfonylharnstoffe: Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben wurden, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.
- Tacrolimus: Das Risiko einer Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht werden.
- Probenecid und Sulfinpyrazon: Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
- Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass NSAR

das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, kann das Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen erhöht sein.

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).

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 zunimmt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Darüber hinaus 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 Schwangerschaftstrimenons sollte Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Falls Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit einem Oligohydramnion fortschreiten kann;
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein die Thrombozytenaggregation hemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;

Hemmung von Uteruskontraktionen mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Folglich ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert.

Stillzeit

Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung mit der zur Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen empfohlenen Dosierung eine Unterbrechung des Stillens für gewöhnlich nicht erforderlich sein.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität durch 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

Da bei Anwendung von Ibuprofen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen auftreten können, können im Einzelfall das Reaktionsvermögen sowie die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße in Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung unerwünschter Wirkungen umfasst alle im Zusammenhang mit einer Ibuprofen-Behandlung bekannt gewordenen Nebenwirkungen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung von Tagesdosen von maximal 1200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1800 mg für Zäpfchen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

| | |
|----------------------|--|
| sehr häufig | ≥ 1/10 |
| häufig | ≥ 1/100 bis < 1/10 |
| gelegentlich | ≥ 1/1.000 bis < 1/100 |
| seltener | ≥ 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 Nebenwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich verlaufend, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipa-

tion, Dyspepsie, Bauchschmerzen, 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 gastrointestinalen 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 in hohen Dosen (2400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem leicht erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten:

- Im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika ist 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 Anzeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob eine 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. Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) scheinen prädisponiert 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 diesem Fall ist dem Patienten anzuraten, das Arzneimittel sofort abzusetzen sowie jede Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu vermeiden und einen Arzt aufzusuchen.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag und Juckreiz sowie Asthmaanfälle (möglicherweise mit Blutdruckabfall). Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend einen Arzt zu informieren und Ibuprofen nicht mehr einzunehmen.

Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg Filmtabletten

Sehr selten:

- Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Atemnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

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

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten:

- Psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich:

- 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

Herzkrankungen

Sehr selten:

- Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:

- Arterielle Hypertonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

- Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation und geringfügige Blutverluste im Gastrointestinaltrakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich:

- Gastrointestinale Ulzera, möglicherweise mit Blutung und Perforation.
- Ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis.

Sehr selten:

- Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung intestinaler, diaphragmaartiger Strikturen.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch sowie bei Teerstuhl 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

Sehr selten:

- Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopecie.

- In Einzelfällen können schwere Hautinfektionen mit Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion auftreten (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:

- Nierengewebsschädigung (Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie.

- Erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut.

Sehr selten:

- Verminderte Harnausscheidung und Ödeme. Diese Symptome können Anzeichen einer Nierenerkrankung, manchmal einschließlich Nierenversagens, sein. Wenn diese Symptome auftreten oder sich verschlimmern, ist der Patient anzuweisen, Ibuprofen abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäure-Derivate, ATC-Code: M01AE 01

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, das sich bei der Hemmung der Prostaglandinsynthese in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwiesen hat. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

Die klinische Wirksamkeit von Ibuprofen ist bei der Therapie leichter bis mäßig starker Schmerzen wie Zahnschmerzen, Kopfschmerzen und Fieber nachgewiesen worden.

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 innerhalb von 8 Stunden vor bzw. innerhalb von 30 Minuten nach der Gabe eines schnell freisetzenen Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eingenommen wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung der 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.

licylsäure-Präparats (81 mg) eingenommen wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung der 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

Nach oraler Gabe wird Ibuprofen-DL-Lysin (1 : 1) zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmaspiegel von Ibuprofen werden im Nüchternzustand nach 0,68 Stunden (Medianwert) erreicht. Ibuprofen ist stark an Plasmaproteine gebunden (99 %).

Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär, eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in tierexperimentellen Studien vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Gastrointestinaltrakt. 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 bei Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien an Ratte und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazentaschranke passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol 6000
Glycerol 85 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen:
Packung mit 10 Filmtabletten
Packung mit 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

79783.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

**Zusätzliche Angaben der Firma AbZ-Pharma GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg Filmtabletten**

Für *Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg Filmtabletten* wurde im Jahr 2008 eine Bioverfügbarkeitsstudie (randomisiert, crossover, Einzeldosis) an 24 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat Dolormin® durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Ibuprofen nach Einmalgabe von einer Filmtablette *Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg* bzw. Dolormin®:

| | <i>Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg</i> (MW ± SD) | Dolormin® (MW ± SD) |
|-----------------------------------|--|------------------------|
| C_{\max} [mg/l] | 47,4 ± 13,7 | 48,2 ± 10,4 |
| t_{\max}^* [h] | 0,68 | 0,58 |
| AUC_{last} [mg/l × h] | 115,8 ± 24,02 | 111,4 ± 26,56 |

* Median

C_{\max} : maximale Plasmakonzentration

T_{\max} : Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{last} : Fläche unter der Kurve

MW: Mittelwert

SD: Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Basierend auf der vorliegenden Bioverfügbarkeitsstudie und deren statistischen Bewertung der pharmakokinetischen Parameter ist *Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg Filmtabletten* bioäquivalent zum Referenzpräparat.

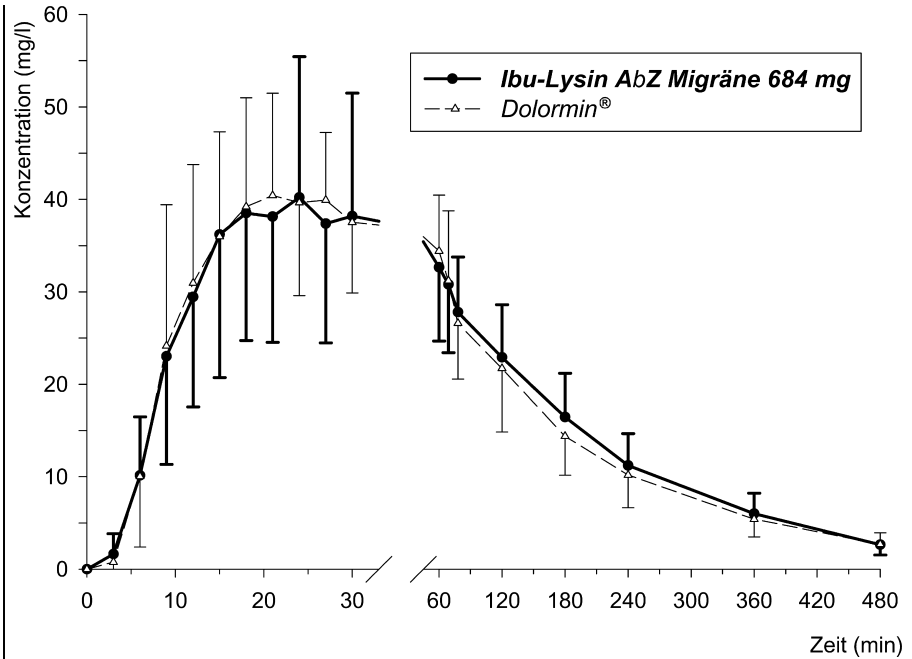


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ibuprofen nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Ibu-Lysin AbZ Migräne 684 mg* bzw. Dolormin®.