

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUROFEN MINI 400 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 400 mg Ibuprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Weichkapsel enthält Spuren von Phospholipiden aus Sojabohnen (E322), 27,77 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E420) und 0,60 mg Ponceau 4R (E124).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Rote, ovale Weichkapsel mit der Aufschrift NURO400 in weißer Tinte. Jede Kapsel ist etwa 10,0 mm breit und etwa 15,5 mm lang.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 40 kg Körpergewicht (ab 12 Jahren), zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen wie Kopfschmerzen, Regelschmerzen, Zahnschmerzen sowie Fieber und Schmerzen im Zusammenhang mit einer Erkältung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

Erwachsene und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht (ab 12 Jahren):

Anfangsdosis: 1 Kapsel (400 mg). Danach können, falls erforderlich, zusätzliche Dosen von einer Kapsel (400 mg) eingenommen werden. Das Dosisintervall sollte mindestens 6 Stunden betragen. Die empfohlene Tageshöchstdosis von drei Kapseln (1200 mg) sollte in einem Zeitraum von 24 Stunden nicht überschritten werden.

Wenn bei Jugendlichen dieses Arzneimittel länger als 3 Tage benötigt wird, oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ein Arzt konsultiert werden.

Wenn bei Erwachsenen dieses Arzneimittel länger als 3 Tage benötigt wird oder wenn sich die Symptome verschlimmern, wird dem Patienten geraten einen Arzt zu konsultieren.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

Dieses Arzneimittel ist nicht für die Anwendung bei Jugendlichen unter 40 kg Körpergewicht oder Kindern unter 12 Jahren bestimmt.

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten äl-

tere Patienten 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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten nicht gekaut werden.

Die Einnahme von NUROFEN MINI kurz nach einer Mahlzeit kann den Wirkungseintritt verzögern. Wenn dieser Fall eintritt, sollte nicht mehr NUROFEN MINI eingenommen werden als in diesem Abschnitt 4.2 (Dosierung) empfohlen bzw. bis das entsprechende Dosisintervall für die erneute Einnahme verstrichen ist.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem empfindlichen Magen NUROFEN MINI während einer Mahlzeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Bronchospasmen, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR).
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR.
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, schwerer Niereninsuffizienz oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV). Siehe auch Abschnitt 4.4.
- Bei Patienten mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen.
- Bei Patienten mit ungeklärten Blutbildungsstörungen.
- Bei Patienten mit schwerer Dehydratation (z.B. hervorgerufen durch Erbrechen, Diarrhöe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).
- Während des letzten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen, die sich verschlimmern können:

- systemischem Lupus erythematoses und Mischkollagenose – erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).
- angeborene Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrrie).
- Magen-Darm-Störungen und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.8)).
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).
- eingeschränkte Nierenfunktion – da sich die Nierenfunktion verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).
- Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren – da für sie bei der Anwendung von NUROFEN MINI ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, oder allergische Reaktionen in der Anamnese haben, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sogenannte Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.

Maskierung der Symptome zugrunde liegender Infektionen

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

Gastrointestinale Sicherheit

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, erhöht das Risiko von Nebenwirkungen und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder

NUROFEN MINI 400 mg Weichkapseln



ohne vorherige Warnsymptome oder schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese auf.

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

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

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

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

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

Schwere Hautreaktionen

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

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

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

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 in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. $\leq 1\,200$ mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II–III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2 400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere, wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2 400 mg/Tag) erforderlich sind.

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

Sonstige Hinweise:

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Anwendung von NUROFEN MINI muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

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

Bei länger dauernder Anwendung von NUROFEN MINI ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko kann bei Salzverlust und Dehydratation erhöht sein.

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.

Es gibt eine gewisse Evidenz dafür, dass Wirkstoffe, die die Cyclooxygenase/Prostglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

Dieses Arzneimittel enthält 27,77 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E420) pro Kapsel.

Dieses Arzneimittel enthält Ponceau 4R (E124), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält Phospholipide aus Sojabohnen (E322). Patienten, die allergisch gegen Erdnüsse oder Soja sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure:

Die gleichzeitige Anwendung 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 angewendet werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeiteinnahme von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Einnahme ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

Andere NSAR einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer:

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

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von NUROFEN MINI mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Digoxin-, Phenytoin- und Li-

thiumwerte im Serum ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Kortikosteroide:

Kortikosteroide können das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt (gastrointestinale Ulzera oder Blutungen) erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI):

Es besteht ein erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Antikoagulanzen:

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4.)

Probenecid und Sulfipyrazon:

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

Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptoren-Blocker und Angiotensin-II Antagonisten:

NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptor-Blockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, 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, 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.

Kaliumsparende Diuretika:

Die gleichzeitige Einnahme von NUROFEN MINI und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Methotrexat:

Die Einnahme von NUROFEN MINI 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 Anwendung bestimmter nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Tacrolimus:

Das Risiko einer Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

Zidovudin:

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

Risiko einer hämatologischen Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR mit Zidovudin.

Sulfonylharnstoffe:

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

Chinolon-Antibiotika:

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolon-Antibiotika einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.

Mifepriston:

NSAR sollten 8–12 Tage nach Anwendung von Mifepriston nicht angewendet werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston verringern können.

CYP2C9-Hemmer:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiale Missbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Ibuprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wur-

den die Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Ibuprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nur angewendet 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 Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehr-tägigen Anwendung von Ibuprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Ibuprofen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein Thrombozyten-aggregations-hemmender 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 Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Ibuprofen und seine Abbauprodukte können in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch übergehen. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung, mit der für Schmerzen und Fieber empfohlenen Dosierung, eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach dem Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

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

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen während der Einnahme von Ibuprofen Schwindel, Benommenheit, Vertigo oder

NUROFEN MINI 400 mg Weichkapseln



Sehstörungen auftreten, sollten das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen vermeiden. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Eine Einzelanwendung oder eine kurzzeitige Anwendung von Ibuprofen erfordert üblicherweise keine Einhaltung besonderer Vorsichtsmaßnahmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Liste der folgenden Nebenwirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1 200 mg Ibuprofen für orale Darreichungsformen und maximal 1 800 mg für Zäpfchen.

Bitte beachten Sie, innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

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

Siehe Tabelle

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 (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet und diese können umfassen:

- (a) unspezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie
- (b) Reaktivität der Atemwege, z.B. Asthma, Verschlechterung von Asthma, Bronchospasmus, Dyspnoe
- (c) verschiedene Hautreaktionen, z.B. Pruritus, Urtikaria, Angioödem und seltener exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse und Erythema multiforme)

Der Patient ist anzuweisen, umgehend einen Arzt zu informieren und die Einnahme von NUROFEN MINI zu beenden, wenn eines der oben beschriebenen Symptome auftritt.

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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika. Der Patient sollte angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn während der Anwendung von NUROFEN MINI Anzeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt. Unter der Anwendung von Ibuprofen wurde die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstörung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) zu sein.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen sollte dem Patienten geraten werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen, jegliche Selbstmedikation mit Analgetika oder Antipyretika zu vermeiden und einen Arzt aufzusuchen. Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Pruritus sowie Asthmaanfällen (gegebenenfalls mit Blutdruckabfall).
	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Die Symptome können sein: Schwellung des Gesichts, der Zunge und des inneren Kehlkopfs, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotonie (Anaphylaxie, Angioödem oder schwerer Schock). Verschlechterung von Asthma und Bronchospasmus.
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr Selten	Psychotische Reaktionen, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus, Hörverluste

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.
	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	arterielle Hypertonie, Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden wie Dyspepsie, Pyrosis, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhöe, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.
	Gelegentlich	Gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Perforation. Ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis.
	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen im Darm. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge
	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Alopezie. In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“).
	Nicht bekannt	Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichtempfindlichkeitsreaktionen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut können auch auftreten. Erhöhte Harnstoffkonzentrationen im Blut.
	Sehr selten	Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz; nephrotisches Syndrom; interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann. Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.
Untersuchungen	Selten	Erniedrigte Hämoglobinspiegel

4.9 Überdosierung

Bei Jugendlichen und Erwachsenen ist das Ansprechen auf die Dosis nicht eindeutig. Die Halbwertszeit bei Überdosierung beträgt 1,5–3 Stunden.

Symptome:

Die meisten Patienten, die klinisch relevante Mengen von Ibuprofen aufgenommen haben, entwickeln nicht mehr als Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, oder seltener Diarrhöe. Tinnitus, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutungen sind ebenfalls möglich. Bei schwerwiegenden Vergiftungen äußert sich die Toxizität im Zentralnervensystem als Schwindel, Benommenheit, gelegentlich Erregung und Bewusstseinsstörung oder Koma. Manchmal entwickeln Patienten Krampfanfälle. Eine längere Anwendung in höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten und die Prothrombinzeit/INR kann, wahrscheinlich aufgrund der Wechselwirkung mit zirkulierenden Gerinnungsfaktoren, verlängert sein. Akutes Nierenversagen und Leberschäden können auftreten. Bei Asthmatikern ist eine Verschlechterung von Asthma möglich.

Therapie:

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein und die Freihaltung der Atemwege sowie Überwachung der Herz- und Vitalfunktion bis zur Stabilisierung umfassen. Die orale Gabe von Aktivkohle sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient innerhalb 1 Stunde nach Einnahme potentiell toxischer Dosen vorstellig wird. Häufige oder langanhaltende Krämpfe sollten mit intravenösem Diazepam oder Lorazepam behandelt werden. Bei Asthmaanfällen sind Bronchodilatoren zu geben. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäure-Derivate.
ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum (NSAR), das sich über die Prostaglandinsynthese-Hemmung 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.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig angewendet werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigten, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Anwendung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. In einer

NUROFEN MINI 400 mg Weichkapseln

pharmakokinetischen Studie betrug die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel (mediane T_{max}) für normal freisetzen- de Ibuprofen-Tabletten 90 Minuten; für NUROFEN MINI betrug die Zeit 40 Minuten. Die durchschnittliche C_{max} wird im Vergleich zur normal freisetzen- den Darreichungsform (Tabletten) für NUROFEN MINI in der Hälfte der Zeit erreicht.

Verteilung

Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe einer normal freisetzen- den Darreichungsform (Tabletten) nach 1–2 Stunden erreicht. Nach oraler Gabe wird Ibuprofen schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Ibuprofen ist noch über 8 Stunden nach Einnahme von NUROFEN MINI im Plasma nachweisbar. Die Plasmaproteinbin- dung beträgt etwa 99 %.

Elimination

Nach hepatischer Metabolisierung (Hydro- xylierung, Carboxylierung, Konjugation) wer- den die pharmakologisch unwirksamen Metabolite vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert. Die Eli- minationshalbwertszeit beträgt bei Gesun- den und bei Leber- und Nierenkranken 1,8–3,5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in tierexperimen- tellen Studien vor allem in Form von Läsio- nen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. *In vitro* und *in vivo* Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Ibuprofen. In Stu- dien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibu- profen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Rat- te, Maus).

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbil- dungen auf (z.B. Ventrikelseptumdefekte). In tierexperimentellen Studien wurde beobach- tet, dass die Anwendung von NSAR, von denen bekannt ist, dass sie die Prostaglan- dinsynthese hemmen, die Inzidenz für Dys- tokie und verzögerte Geburt erhöhen kön- nen.

Ibuprofen stellt ein Risiko für die Lebens- gemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weichkapselinhalt:

Kaliumhydroxid (mindestens 85%oige Rein- heit) (E525)
Macrogol 600 (E1521)
Gereinigtes Wasser

Weichkapselhülle:

Gelatine (E441)
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph.Eur.) (E420)
Ponceau 4R (E124)

Drucktinte

Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Poly(phthalsäure-co-vinylacetat)
Macrogol 400
Ammoniumhydroxid

Verarbeitungshilfsstoff:
Phospholipide aus Sojabohnen (E322)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake PVC/PE/PVdC//Al Blisterpackungen mit 10, 20, 24, 30 oder 40 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa- ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall- material ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Reckitt Benckiser Deutschland GmbH
Darwinstraße 2–4
69115 Heidelberg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7004704.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

05.05.2023

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin