Monactil 400 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein Beutel enthält 400 mg Dexibuprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 2,4 g Saccharose/Beutel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Gelbliches Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis/Arthrose.
- Akute symptomatische Behandlung von Regelschmerzen (primäre Dysmenorrhoe).
- Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis sollte je nach Schweregrad der Erkrankung und der Beschwerden des Patienten angepasst werden. Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die maximale Einzeldosis beträgt 400 mg, die maximale Tagesdosis beträgt 1200 mg Dexibuprofen.

Zur individuellen Dosiseinstellung stehen auch teilbare Filmtabletten mit 400 mg Dexibuprofen zur Verfügung.

Die Behandlung sollte nicht länger als 2 Wochen dauern. Wenn eine längere Behandlung erforderlich ist, werden alternativ z.B. Dexibuprofen Filmtabletten empfohlen.

Osteoarthritis/Arthrose

Die empfohlene Dosierung liegt bei 800 mg Dexibuprofen täglich, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen, z.B. 400 mg zweimal am Tag.

Die Dosis kann für Patienten mit akuten Beschwerden oder bei Exazerbation auf bis zu 1200 mg Dexibuprofen pro Tag erhöht werden.

Leichte bis mäßig starke Schmerzen

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Dexibuprofen täglich, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen (3 mal täglich ½ Filmtablette Monactil 400 mg). Wenn eindeutig erforderlich, kann die Tagesdosis bei Patienten mit akuten Schmerzzuständen (z.B. bei chirurgischer Entfernung von Zähnen) vorübergehend auf 1200 mg Dexibuprofen erhöht werden.

Primäre Dysmenorrhoe

Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg Dexibuprofen täglich, verteilt auf bis zwei Einzeldosen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von 400 mg Dexibuprofen bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Es ist keine spezielle Anpassung der Dosierung bei älteren Patienten erforderlich. Trotzdem muss aufgrund der erhöhten Anfälligkeit von älteren Patienten für gastrointestinale Nebenwirkungen eine individuelle Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollten die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis beginnen und genau überwacht werden. Dexibuprofen darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Die Anfangsdosis sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung reduziert werden. Dexibuprofen darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate, GFR < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Auflösen.

Das Pulver wird in einem Glas Wasser mit ca. 200 ml suspendiert und sofort eingenommen.

Die Beutel können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Im Allgemeinen werden NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) eher mit Nahrung eingenommen, um vor allem bei chronischer Anwendung gastrointestinale Irritationen zu reduzieren. Wenn das Pulver mit einer Mahlzeit oder kurz danach eingenommen werden kann der Wirkungseintritt bei manchen Patienten verzögert sein.

4.3 Gegenanzeigen

Dexibuprofen darf nicht angewendet werden bei Patienten:

- mit einer Überempfindlichkeit gegen Dexibuprofen, gegen andere NSAR oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

– bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z.B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis, Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme auslösen.
– mit einer Vorgeschichte von gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen, die im Zusammenhang mit einer vorhergehenden NSAR Therapie steht.
– mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei voneinander unabhängige Episoden von nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
– mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen.
– mit aktivem Morbus Crohn oder aktiver Colitis ulcerosa.
– mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV).
– mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min).
– mit schwerer Leberfunktionsstörung.
– ab dem sechsten Monat der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2 sowie gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Die gleichzeitige Anwendung von Dexibuprofen mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Gastrointestinale Risiken

Bei älteren Patienten treten häufiger Nebenwirkungen unter NSAR auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, unter Umständen mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden bei allen NSAR berichtet, mit oder ohne vorhergehenden Warnsymptomen oder schweren gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese, zu jedem Zeitpunkt der Therapie.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigenden NSAR-Dosen, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere bei komplizierender Hämorrhagie oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), Alkoholismus oder älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen. Für diese Patienten sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden, ebenso wie für jene Patienten, die sich einer begleitenden Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko steigern können, unterziehen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere ältere Patienten, sollten alle abdominalen Symptome (insbesondere gastrointestinale Blutungen) melden, vor allem zu Beginn der Behandlung.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei Patienten, die Monactil erhalten, gastrointestinale Blutungen oder Ulzera auftreten, ist die Behandlung sofort abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer Anamnese von gastrointestinalen Erkrankungen (Collitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeit

So wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen ohne vorherige Wirkstoff-Exposition, auftreten.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Bronchialasthma (akut oder in der Anamnese), saisonaler allergischer Rhinitis, Schwellungen der Nasenschleimhaut (z.B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiver Lungenkrankheit oder chronischen Atemwegsinfektionen, da NSAR bei diesen Patienten Bronchospasmen auslösen können (siehe Abschnitt 4.3). Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Einnahme von Dexibuprofen muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte:

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit der 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. Obwohl begrenzte Daten zum arteriellen thrombotischen Risiko von Dexibuprofen vorliegen, kann angenommen werden, dass das Risiko bei Dexibuprofen in hohen Dosen (1200 mg/Tag) jenem im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibuprofen (2400 mg/Tag) ähnlich ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Dexibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (1200 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 Dexibuprofen (1200 mg/Tag) erforderlich sind.

Renale und hepatische Wirkungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten die an Leber- und Nierenerkrankungen leiden; das Risiko für Flüssigkeitsretention, Ödeme und eine Verschlechterung der Nierenfunktion muss in Betracht gezogen werden. Wenn Dexibuprofen bei diesen Patienten angewendet wird, sollte die Dosierung so niedrig wie möglich gehalten werden und die Nierenfunktion sollte regelmäßig überprüft werden.
Wie andere NSAR kann Dexibuprofen mit Nebenwirkungen im renalen System in Zusammenhang stehen, die zu Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis, Papillennekrose, nephrotischem Syndrom und akutem Nierenversagen führen können. (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.5).
Wie alle NSAR kann Dexibuprofen den Plasmaspiegel von Harnstoff und Kreatinin erhöhen.
Wie andere NSAR kann Dexibuprofen eine vorübergehende leichte Erhöhung einiger Leberwerte und einen signifikanten Anstieg der Werte für SGOT und SGPT bewirken. Steigen diese Parameter deutlich an, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).
Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Analgetika, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Daher sind Kombinationen mit Ibuprofen oder anderen NSAR (einschließlich rezeptfreie Präparate und selektive COX-2 Hemmer) zu vermeiden.

Hautreaktionen

Sehr selten wurde im Zusammenhang mit NSAR Therapie von schwerwiegenden Hautreaktionen, einige davon letal, einschließlich Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es scheint, dass das Risiko für diese Reaktionen am Anfang der Behandlung am höchsten ist, da die Mehrheit der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftritt. Bei ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Dexibuprofen abgesetzt werden.

Blutgerinnung

So wie andere NSAR kann Dexibuprofen die Thrombozytenaggregation reversibel hemmen und die Blutungszeit verlängern. Vorsicht ist daher bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder einer anderen Blutgerinnungsstörung geboten und wenn Dexibuprofen gemeinsam mit oralen Antikoagulantzen gegeben wird (siehe Abschnitt 4.5).
Ergebnisse präklinischer Untersuchungen weisen darauf hin, dass der thrombozyten-aggregationshemmende Effekt von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Gabe von NSAR wie Dexibuprofen beeinträchtigt sein kann. Diese Interaktion könnte den protektiven kardiovaskulären Effekt verringern. Ist eine gleichzeitige Gabe von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure indiziert, ist daher besondere Vorsicht erforderlich, wenn die Anwendungsdauer über eine Kurzzeitanwendung hinausgeht (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn bei Einnahme wegen akuter Schmerzzustände eine rasche Schmerzlinderung nötig ist, könnten manche Patienten auf Grund der Zeit bis zum Erreichen maximaler Blutspiegel bzw. deren Verlängerung zusammen mit Mahlzeiten, einen späteren Wirkeintritt wahrnehmen (siehe Abschnitt 5.2).
Vorsichtshalber sollten Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Dexibuprofen erhalten, regelmäßigen Kontrollen unterzogen werden (Nieren-, Leberfunktion, Blutbild).
Vorsicht ist geboten bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen, da diese Patienten für durch NSAR induzierte Nebenwirkungen im renalen Bereich und im ZNS (einschließlich aseptische Meningitis) prädisponiert sein könnten (siehe Abschnitt 4.8).
NSAR können die Symptome von Infektionskrankheiten verschleiern.
Eine Varizelleninfektion kann in seltenen Ausnahmefällen die Ursache von schwerwiegenden Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen sein. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Daher wird empfohlen die Anwendung von Dexibuprofen beim Vorliegen einer Varizelleninfektion zu vermeiden.
Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.
Arzneimittel die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, können die Fertilität reversibel beeinträchtigen und werden daher Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Bei Frauen mit Empfängnisschwierigkeiten oder bei laufenden Infertilitätsuntersuchungen sollte ein Absetzen von Dexibuprofen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insufizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Informationen basieren auf Erfahrungen mit anderen NSAR. Im Allgemeinen sollten NSAR nur mit Vorsicht mit anderen Arzneimitteln, die das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen, gastrointestinaler Blutungen oder einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion erhöhen können, kombiniert werden.

Nicht empfohlene Kombinationen:

Antikoagulanzien:

NSAR können die Wirkung von Antikoagulantzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Blutgerinnungstests (INR, Blutungszeit) sollten zu Beginn der Behandlung mit Dexibuprofen durchgeführt werden und die Dosis des Antikoagulans sollte wenn nötig angepasst werden.

Methotrexat in Dosen über 15 mg/Woche:

Wenn NSAR und Methotrexat innerhalb von 24 Stunden gegeben werden, kann der Plasmaspiegel von Methotrexat durch eine Reduktion der renalen Clearance ansteigen, wodurch das toxische Potential von Methotrexat erhöht werden kann. Daher wird eine gleichzeitige Gabe von Dexibuprofen bei einer hochdosierten Methotrexat-Behandlung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium:

NSAR können den Plasmaspiegel von Lithium durch eine Verringerung der renalen Ausscheidung erhöhen. Die Kombination wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Sollte eine
Kombination notwendig sein, muss eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumspiegels durchgeführt werden. Die Möglichkeit einer Verringerung der Lithium-Dosis sollte in Betracht gezogen werden.

Andere NSAR und Salicylate (Acetylsalicylsäure als Schmerzmittel):

Eine gleichzeitige Einnahme mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer ist zu vermeiden, da durch die gleichzeitige Gabe verschiedener NSAR das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure:

Die gleichzeitige Verabreichung von Dexibuprofen 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). Obwohl keine Daten für Dexibuprofen verfügbar sind, kann angenommen werden, dass eine ähnliche Wechselwirkung zwischen Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen) (bei dem es sich um das pharmakologisch wirksame Enantiomer von Ibuprofen handelt) und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure besteht.

Kombinationen, die eine vorsichtige Anwendung erfordern:

Antihypertensiva:

NSAR können die Wirksamkeit von Betablockern vermindern, möglicherweise durch eine Hemmung der Bildung von vasodilatatorischen Prostaglandinen. Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und ACE-Inhibitoren oder Angiotensin II- Rezeptorantagonisten kann mit einem erhöhten Risiko von akutem Nierenversagen einhergehen, vor allem bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung. Derartige Kombinationen können bei älteren und/oder dehydrierten Patienten über eine direkte Wirkung auf die glomeruläre Filtration zu akutem Nierenversagen führen. Bei Behandlungsbeginn wird daher eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Ferner kann die chronische Verabreichung von NSAR theoretisch den antihypertensiven Effekt von Angiotensin II-Rezeptorantagonisten, so wie von ACE- Inhibitoren bekannt, reduzieren. Daher ist bei Verwendung derartiger Kombinationen Vorsicht geboten und bei Behandlungsbeginn sollte die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden (und Patienten sollten zu einer adäquaten Flüssigkeitsaufnahme angehalten werden).

Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und Aminoglykosid-Antibiotika:

Durch die Verminderung der renalen Prostaglandinsynthese kann bei einer kombinierten Behandlung mit NSAR die Nephrotoxizität verstärkt werden. Während einer Kombinationstherapie ist die Nierenfunktion streng zu überwachen, insbesondere bei älteren Patienten.

Korticosteroide:

Das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen kann verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin:

NSAR können die Plasma-Digoxinkonzentration und das Risiko einer Digoxin- Toxizität erhöhen.

Methotrexat in Dosen unter 15 mg/Woche:

Dexibuprofen kann den Methotrexat-Spiegel erhöhen. Wenn Dexibuprofen zusammen mit niedrig dosiertem Methotrexat angewendet wird, sollte das Blutbild des Patienten sorgfältig untersucht werden, vor allem in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung. Eine verstärkte Überwachung bei Vorliegen auch von nur leichten Nierenfunktionsstörungen, insbesondere bei älteren Patienten, ist ebenso angezeigt wie Kontrollen der Nierenfunktion, um einer Reduktion der Methotrexatausscheidung zuvorzukommen.

Phenytoin:

Einige NSAR können Phenytoin von Proteinbindungsstellen verdrängen, was möglicherweise zu einem er-

höhten Phenytoinspiegel im Serum bzw. einer erhöhten Toxizität führen kann. Obwohl der klinische Nachweis dieser Interaktion begrenzt ist, wird eine
Phenytoin-Dosisanpassung empfohlen, basierend auf Phenytoin-Plasmakonzentrationen und/oder beobachteten Anzeichen von Toxizität.

Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin:
Die gleichzeitige Anwendung von CYP2C8 und CYP2C9 induzierenden Mitteln kann die Wirkung von Dexibuprofen verringern.

Thrombozyteninhibitoren und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):
Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Thiazide, Thiazid-ähnliche Substanzen, Schleifendiuretika und Kalium-sparende Diuretika:
Eine gleichzeitige Anwendung von NSAR und einem Diuretikum kann dessen diuretische Wirkung vermindern und das Risiko eines Nierenversagens erhöhen, in Folge einer Verringerung des renalen Blutflusses. Bei gleichzeitiger Anwendung kann die antihypertensive Wirkung vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die den Kalium-Plasmaspiegel erhöhen:
NSAR können den Kalium-Serumspiegel erhöhen. Daher ist bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen, wie Kalium-sparende Diuretika, ACE- Hemmer, Angiotensin II-Rezeptorantagonisten, Immunsuppressiva (wie Ciclosporin oder Tacrolimus), Trimethoprim und Heparin, Vorsicht geboten, Blutdruck und die Kalium- Serumkonzentration sollte überprüft werden, die Patienten sollten zu einer adäquaten Flüssigkeitsaufnahme angehalten werden.

Thrombolytika, Ticlopidin und thrombozytenhemmende Präparate:
Dexibuprofen hemmt die Thrombozytenaggregation über eine Hemmung der Thrombozyten-Cyclooxygenase. Daher ist wegen des Risikos eines erhöhten gerinnungshemmenden Effektes Vorsicht geboten, wenn Dexibuprofen mit Thrombolytika, Ticlopidin und anderen Plättchenhemmern kombiniert wird.

Orale Antidiabetika:
Die kombinierte Anwendung von NSAR und Sulfonylharnstoffen kann Blutzuckerschwankungen hervorrufen, eine entsprechende Kontrolle kann angezeigt sein.

Zidovudin (Azidothymidin, AZT):
Berichten zufolge kann bei kombinierter Anwendung von Zidovudin mit NSAR bei Hämophilie-Patienten das Risiko für Hämarthrosen und Hämatome erhöht sein.

Pemetrexed:
Hochdosierte NSAR können die Plasmakonzentration von Pemetrexed erhöhen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sollte die gleichzeitige Anwendung von hohen Dosen von NSAR 2 Tage vor und 2 Tage nach Verabreichung von Pemetrexed vermieden werden.

Alkohol:
Exzessiver Alkoholkonsum während einer NSAR-Behandlung kann deren gastrointestinale Nebenwirkungen verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Die Inhibierung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung ungünstig beeinflussen.
Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Missbildungen wurde von weniger als 1 % auf mehr als ca. 1,5 % erhöht. Das Risiko erhöht sich vermutlich mit der Dosis und der Dauer der Therapie.
Die Gabe von Prostaglandin-Synthesehemmern führte in Tierstudien zu einem erhöhten Prä- und Postimplantationsverlust und zu erhöhter embryo-fötaler Letalität. Weiters wurde bei Tieren, denen in der Phase der Organogenese ein Prostaglandin Synthesehemmer verabreicht worden ist, eine höhere Rate verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).
Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollten NSAR nicht verordnet werden, außer wenn unbedingt erforderlich. Wenn NSAR während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft eingenommen werden, sollte die Dosierung so gering und die Dauer so kurz wie möglich gehalten werden.
Im dritten Trimester der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnie führen kann;
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
- einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit, einen thrombozyten aggregationshemmenden Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann,
- einer Hemmung der Wehentätigkeit resultierend in einem verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgang.

Daher ist Dexibuprofen ab dem Beginn des 6. Schwangerschaftsmonats kontraindiziert.

Stillzeit:
Ibuprofen wird geringfügig in die Muttermilch ausgeschieden. Bei niedriger Dosierung und kurzer Behandlungsdauer kann weiter gestillt werden. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen ver-

ordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität:

NSAR können die Fertilität reversibel beeinträchtigen und werden daher bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Während der Behandlung mit Dexibuprofen kann die Reaktionsfähigkeit des Patienten eingeschränkt sein, wenn Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Sehstörungen als Nebenwirkungen auftreten. Dies sollte beachtet werden, wenn Tätigkeiten eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (z.B. Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen).

Bei Einzelgaben oder kurzzeitiger Anwendung sind im Allgemeinen keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen nötig.

4.8 Nebenwirkungen

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass das Risiko unerwünschter Wirkungen durch Dexibuprofen jenem von razemischem Ibuprofen vergleichbar ist. Am häufigsten treten gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal mit tödlichem Ausgang, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische „Bridging"- Studien und andere Studien mit einer Dauer von ca. 2 Wochen zeigen bei ca. 8 bis 20 % der Patienten hauptsächlich leichte gastrointestinale Nebenwirkungen. In Patientengruppen mit einem viel geringeren Risiko, z.B. während einer Kurzzeitbehandlung und bei nur gelegentlichem Gebrauch von Dexibuprofen treten diese Nebenwirkungen deutlich seltener auf.

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10 000 bis< 1/1000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Infektionsbedingte Entzündungen können verstärkt werden (nekrotisierende Fasciitis).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die Blutungszeit kann verlängert werden.

Selten: Fälle von Blutbildstörungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie oder hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Purpura (einschließlich allergische Purpura), Angioödem. Selten: Anaphylaktische Reaktion.

Sehr selten: Generelle Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Symptome wie Fieber mit Exanthem, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anzeichen einer Leberfunktionsstörung und aseptische Meningitis. In den meisten Fällen, in denen aseptische Meningitis mit Ibuprofen beobachtet wurde, lag eine zugrundeliegende Autoimmunerkrankung (wie systemischer Lupus erythematodes oder anderen Kollagen-Erkrankungen) als Risikofaktor vor. Im Falle genereller Überempfindlichkeitsreaktionen können Ödeme im Bereich von Gesicht, Zunge und Kehlkopf, Bronchospasmen, Asthma, Tachykardie, Hypotonie und Schock auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angstzustände.

Selten: Psychotische Reaktionen, Depression, Reizbarkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Vertigo.

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Unruhe.

Selten: Desorientiertheit, Verwirrtheit, Agitiertheit.

Sehr selten: Aseptische Meningitis (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Selten: Reversible toxische Amblyopie.

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Selten: Hörstörungen.

Herz- und Gefäßerkrankungen

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

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4). Obwohl begrenzte Daten zum arteriellen thrombotischen Risiko von Dexibuprofen vorliegen, kann angenommen werden, dass das Risiko bei Dexibuprofen in hohen Dosen (1200 mg/Tag) jenem im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibu-

profen (2400 mg/Tag) ähnlich ist.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen. Häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen.

Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzera und Blutungen, Gastritis, ulzerative Stomatitis, Melaena, lokales Brennen in Mund oder Rachen.

Selten: Gastrointestinale Perforation, Flatulenz, Obstipation, Ösophagitis, Ösophagusstrikturen, Exazerbation von Divertikulitis, unspezifischer hämorrhagischer Colitis, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn.

Beim Auftreten gastrointestinaler Blutungen kann es zu Anämie oder Haematemesis kommen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag. Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus.

Sehr selten: Erythema exsudativum multiforme, epidermale Nekrolyse, systemischer Lupus erythematodes, Alopezie, Photosensitivität, bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, akute toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und allergische Vasculitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis, Bronchospasmus.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Sehr selten: Interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom oder Niereninsuffizienz, Papillennekrose

Leber und Gallenerkrankungen

Selten: Leberfunktionsstörungen, Hepatitis und Gelbsucht.

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Müdigkeit.

Flüssigkeitsretention: Patienten mit Hypertonie oder Nierenfunktionsstörung scheinen prädisponiert zu sein.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Dexibuprofen besitzt eine geringe akute Toxizität, hohe Einzeldosen von 54 g Ibuprofen (äquivalent zu ca. 27 g Dexibuprofen) wurden überlebt. Die meisten Überdosierungen verliefen asymptomatisch. Symptome können ab Dosen über 80 - 100 mg/kg Ibuprofen auftreten.

Symptome einer Überdosierung

Symptome treten üblicherweise innerhalb von 4 Stunden auf. Hauptsächlich sind dies milde Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Benommenheit, Kopfschmerzen, Nystagmus, Tinnitus und Ataxie. Selten sind mittelschwere oder schwerwiegende Symptome wie gastrointestinale Blutungen, Hypotonie, Hypothermie, metabolische Azidose, Krämpfe, Nierenfunktionsstörungen, Koma, Atemnotsyndrom des Erwachsenen und vorübergehende Episoden von Apnoe (bei Kleinkindern nach Einnahme großer Mengen).

Therapie einer Überdosierung

Die Behandlung ist symptomatisch, es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Mengen, für die es unwahrscheinlich ist Symptome hervorzurufen (weniger als 50 mg/kg Dexibuprofen), sollten mit Wasser verdünnt werden, um gastrointestinale Störungen zu minimieren. Im Falle einer Einnahme von bedeutenden Mengen sollte Aktivkohle verabreicht werden.

Eine Magenentleerung durch Emesis ist nur innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme in Betracht zu ziehen. Eine Magenspülung sollte nur erwogen werden, wenn potentiell lebensbedrohliche Mengen der Substanz eingenommen wurden und die Magenspülung innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt werden kann. Forcierte Diurese, Hämodialyse oder Hämoperfusion scheinen nicht hilfreich zu sein, da Dexibuprofen stark an Plasmaproteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäurederivate
ATC-Code: M01AE14

Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen) ist das pharmakologisch aktive Enantiomer von Ibuprofen, ein nichtselektives NSAR. Es wird angenommen, dass der Wirkmechanismus auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese beruht. Beim Menschen reduziert es Schmerzen, Entzündungen und Fieber und hemmt reversibel die ADP- und kollagenstimulierte Thrombozytenaggregation.

Klinische „Bridging“ - Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von razemischem Ibuprofen und Dexibuprofen

bei Osteoarthritis über eine Behandlungsdauer von 15 Tagen, bei Dysmenorrhoe, einschließlich Schmerzsymptomatik und bei Zahnschmerzen zeigen zumindest „non-inferiority“ von Dexibuprofen im empfohlenen 1:2 Dosisverhältnis gegenüber razemischem Ibuprofen .
Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide
gleichzeitig verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigten, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5). Obwohl keine Daten für Dexibuprofen verfügbar sind, kann angenommen werden, dass eine ähnliche Wechselwirkung zwischen Dexibuprofen (= S(+)-Ibuprofen) (bei dem es sich um das pharmakologisch wirksame Enantiomer von Ibuprofen handelt) und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure besteht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Dexibuprofen gut und hauptsächlich im Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden ca. 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Dexibuprofen beträgt etwa 99 %.

Biotransformation und Elimination

Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten vollständig, hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär, eliminiert. Die Halbwertszeit für die Elimination beträgt 1,8 - 3,5 Stunden.

Einfluss gleichzeitiger Nahrungsaufnahme

Die Verabreichung von 400 mg Dexibuprofen, in Form einer Suspension, mit einer fettreichen Mahlzeit verzögert das Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (von 2,0 Stunden nüchtern auf 2,5 Stunden mit fettreicher Nahrung) und reduziert die maximale Plasmakonzentration (von 22 auf 15 Mikrogramm/ml, was klinisch nicht relevant ist), hat aber keinen Einfluss auf das Ausmaß der Resorption.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Aufgrund pharmakokinetischer Studien mit Ibuprofen in Patienten mit Nierenversagen empfiehlt sich bei diesen Patienten eine Reduktion der Dosis. Vorsicht ist auch aufgrund der Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese geboten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).
Die Ausscheidung von Dexibuprofen ist etwas geringer bei Patienten mit Leberzirrhose.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

„Bridging“ - Studien zur Toxizität bei einmaliger und mehrmaliger Verabreichung, Reproduktionstoxizität und Mutagenität zeigten, dass das toxikologische Profil von Dexibuprofen mit jenem von Ibuprofen vergleichbar ist, und lassen kein weiteres spezifisches, toxikologisches oder karzinogenes Risiko für den Menschen erkennen.
Ibuprofen hemmt die Ovulation beim Kaninchen bzw. beeinträchtigt die Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Die Verabreichung von Prostaglandinsynthesehemmern, einschließlich Ibuprofen (meist in höheren als den therapeutisch eingesetzten Dosen), bei trächtigen Tieren führte zu einem erhöhten Prä- und Postimplantationsverlust, embryo-fötaler Letalität und erhöhtem Auftreten von Missbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose,
Citronensäure wasserfrei,
Orangenaroma,
Saccharin-Natrium,
Hochdisperses Siliziumdioxid,
Natriumdodecylsulfat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 20, 30 und 40 Aluminium-PE-Beutel pro Schachtel mit einem gelblichen Pulver.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Acino AG
D 83714 Miesbach

8. Zulassungsnummer

135889

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. November 2014

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig