

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ratioGrippal® 200 mg/30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephedrinhydrochlorid (entsprechend 24,6 mg Pseudoephedrin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette (Abmessungen: ca. 15,6 mm x 7,7 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Verbesserung der Schleimhautschwellung von Nase und Nebenhöhlen (Rhinosinusitis) verbunden mit Kopfschmerzen, Fieber und erkältungs- bzw. grippebedingten Schmerzen.

ratioGrippal® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 15 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 15 Jahren: 1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephedrinhydrochlorid), bei Bedarf kann die Einnahme alle 4 - 6 Stunden wiederholt werden.

Bei stärker ausgeprägten Symptomen können 2 Filmtabletten (entsprechend 400 mg Ibuprofen und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) eingenommen werden, im Bedarfsfall alle 6 - 8 Stunden bis zu einer Tageshöchstdosis.

Die Tageshöchstdosis von 6 Filmtabletten (entsprechend 1 200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Die maximale Dauer der Anwendung beträgt 5 Tage.

Dieses Kombinationsarzneimittel sollte angewendet werden, wenn sowohl die dekongestive Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid als auch die analgetische und/oder antipyretische Wirkung von Ibuprofen erforderlich werden. In Situationen, in denen die Beschwerden überwiegend entweder aus Kopfschmerzen/Fieber oder nasaler Kongestion bestehen, wird die Anwendung von Arzneimitteln mit einem einzigen Wirkstoff empfohlen.

Bei älteren Personen und Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) wird mit der niedrigst möglichen Dosis begonnen, da das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen sich mit steigender NSAID-Dosis erhöht.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Wirkstoffen (Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankung ist eine individuelle Dosisanpassung erforderlich.

Die niedrigste wirkungsvolle Dosis sollte für die kürzeste Dauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche

Wenn bei Jugendlichen die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

ratioGrippal® darf bei Kindern im Alter von weniger als 15 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden vorzugsweise bei gefülltem Magen mit etwas Wasser eingenommen. Filmtabletten nicht zerbrechen oder zerdrücken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten unter 15 Jahren;
- im dritten Schwangerschaftstrimenon der Schwangerschaft und in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese (z. B. Bronchospasmus, Asthma, Nasenpolypen, Rhinitis oder Urtikaria) im Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure, anderen Analgetika, Antipyretika oder anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs);
- bestehende oder wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzerationen oder Blutungen);
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese, auch im Zusammenhang mit NSAIDs.
- zerebrovaskuläre oder andere Blutungen;
- ungeklärte Störungen der Hämatopoese;
- schwere akute oder chronische Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz;
- schwere Leberinsuffizienz;
- schwere Herzinsuffizienz;
- schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, Koronararterienkrankung (Herzkrankheit, Hypertonie, Angina pectoris), Tachykardie, Hyperthyreose, Diabetes, *Phäochromozytom*,
- schwere Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie;
- Schlaganfall oder Risikofaktoren für einen Schlaganfall in der Anamnese (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid);
- Risiko eines Engwinkelglaukoms;
- Risiko der Harnretention aufgrund von urethroprostatischen Beschwerden;
- Myokardinfarkt in der Anamnese;
- zerebrale Krampfanfälle in der Anamnese;
- systemischer Lupus erythematodes;
- Kombination mit anderen oral oder nasal angewendeten vasokonstriktorisch wirksamen Arzneimitteln (Dekongestiva, wie z. B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin und Ephedrin) sowie Methylphenidat (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit NSAIDs oder Acetylsalicylsäure in einer täglichen Dosierung von mehr als 75 mg, Analgetika und selektiven COX-2-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit Monoamin-Oxidase-Hemmern (MAO-Inhibitoren) oder Anwendung von MAO-Inhibitoren innerhalb der vorangegangenen zwei Wochen (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel darf üblicherweise nicht in Kombination mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden:

- orale Antikoagulanzen,
- Kortikosteroide,
- Heparin in kurativen Dosen oder bei älteren Personen,
- Thrombozytenaggregationshemmer,
- Lithium,
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI),
- Methotrexat (bei Anwendung von Dosen zu mehr als 20 mg/Woche).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von ratioGrippal® mit anderen NSAIDs, die Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer enthalten, sollte vermieden werden.

Das Risiko von Nebenwirkungen kann reduziert werden durch Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten zur Behandlung erforderlichen Zeitraum (siehe „Gastrointestinale Wirkungen“ und „Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen“ weiter unten).

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid:

- Die Dosierung, die empfohlene maximale Behandlungsdauer (5 Tage) und die Gegenanzeigen sind unbedingt zu beachten (siehe Abschnitt 4.8).
- Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass beim Auftreten von Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Übelkeit oder jeglichen neurologischen Anzeichen (wie der Beginn oder die Verschlimmerung von Kopfschmerzen) die Behandlung abgebrochen werden muss.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels sollten die Patienten in folgenden Fällen ärztlichen Rat einholen:

- Hypertonie, Herzkrankheit, Hyperthyreose, Psychose oder Diabetes;
- gleichzeitige Anwendung von Migränetherapeutika, insbesondere vasokonstriktorisches Mutterkornalkaloid (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid);
- systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenose: bei diesen Krankheiten besteht ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8);
- Neurologische Symptome wie zerebrale Krampfanfälle, Halluzinationen, Verhaltensstörungen, Agitiertheit und Schlaflosigkeit sind nach der systemischen Anwendung von Vasokonstriktoren berichtet worden, insbesondere bei Fieberschüben oder Überdosierung. Das Auftreten dieser Symptome wurde häufiger bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Es wird daher empfohlen:

- *ratioGrippal[®]* nicht in Kombination mit Arzneimitteln anzuwenden, welche die Krampfschwelle herabsetzen (wie Terpendervative, Clobutinol, atropinähnliche Substanzen und bestimmte Lokalanästhetika), oder bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese;
- in jedem Fall die vorgeschriebene Dosierung einzuhalten und die Patienten auf das Risiko einer Überdosierung im Falle einer kombinierten Anwendung von *ratioGrippal[®]* mit anderen vasokonstriktorisch wirksamen Arzneimitteln hinzuweisen.

Bei Patienten mit urethroprostatischen Beschwerden kann es eher zu Symptomen wie Dysurie und Harnretention kommen.

Ältere Patienten können empfindlicher im Hinblick auf zentralnervöse Effekte reagieren.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen wie die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) können unter Ibuprofen und Pseudoephedrinhaltigen Arzneimitteln auftreten. Dieser akute pustulöse Ausschlag kann innerhalb der ersten beiden Behandlungstage auftreten und mit Fieber und zahlreichen, kleinen, hauptsächlich nicht-follikulären Pusteln verbunden sein, die in einem ausgedehnten ödematösen Erythem auftreten und hauptsächlich in den Hautfalten, am Rumpf und den oberen Extremitäten lokalisiert sind. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome wie Fieber, Erythem oder viele kleine Pusteln beobachtet werden, sollte die Anwendung von *ratioGrippal[®]* beendet und erforderlichenfalls geeignete Maßnahme ergriffen werden.

Ischämische Kolitis

Es wurden einige Fälle von ischämischer Kolitis bei der Anwendung von Pseudoephedrin berichtet. Pseudoephedrin sollte abgesetzt und ärztlicher Rat eingeholt werden, wenn plötzlich Bauchschmerzen, rektale Blutungen oder andere Symptome einer ischämischen Kolitis auftreten.

Ischämische Optikusneuropathie

Es wurden Fälle von ischämischer Optikusneuropathie bei der Anwendung von Pseudoephedrin berichtet. Bei plötzlichem Auftreten eines Verlusts des Sehvermögens oder einer verminderten Sehschärfe, wie bei einem Skotom, sollte die Anwendung von Pseudoephedrin abgebrochen werden.

Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)

Fälle von PRES und RCVS wurden bei der Anwendung pseudoephedrinhaltiger Arzneimitteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko ist bei Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder mit schwerer akuter oder chronischer Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz erhöht (siehe Abschnitt 4.3).

Pseudoephedrin sollte abgesetzt und sofort ein Arzt aufgesucht werden, wenn folgende Symptome auftreten: plötzliche starke Kopfschmerzen oder Donnerschlagkopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und/oder Sehstörungen. Die meisten gemeldeten Fälle von PRES und RCVS verschwanden nach Absetzen und entsprechender Behandlung.

Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid:

- In Fällen eines geplanten chirurgischen Eingriffes, bei dem flüchtige halogenierte Anästhetika angewendet werden, empfiehlt es sich, die Behandlung mit *ratioGrippal[®]* einige Tage vorher abzubrechen, da das Risiko einer akuten hypertensiven Episode besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Sportler sollten darüber informiert werden, dass Pseudoephedrinhydrochlorid bei Dopingkontrollen zu positiven Testergebnissen führen kann.

Störungen serologischer Untersuchungen

Pseudoephedrinhydrochlorid kann die Aufnahme von Iobenguan-i-131 in neuroendokrine Tumore vermindern und dadurch die Ergebnisse einer Szintigraphie beeinträchtigen.

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Ibuprofen:

Bei Patienten, die an Bronchialasthma oder einer allergischen Erkrankung leiden oder früher einmal gelitten haben, können Bronchospasmen ausgelöst werden. Das Arzneimittel darf bei Asthma nicht ohne vorherigen ärztlichen Rat eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Asthma und gleichzeitig bestehender chronischer Rhinitis, chronischer Sinusitis und/oder Nasenpolypen weisen ein höheres Risiko für allergische Reaktionen während der Anwendung von Acetylsalicylsäure und/oder anderen NSAIDs auf.

Die Anwendung von *ratioGrippal[®]* kann einen akuten Asthmaanfall auslösen, insbesondere bei Patienten, die auf Acetylsalicylsäure oder andere NSAIDs allergisch reagieren (siehe Abschnitt 4.3).

Gastrointestinale Wirkungen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAIDs berichtet und können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mit oder ohne Warnsymptome oder Hinweise auf gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese auftreten.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, erhöht sich mit steigender NSAID-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese (insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation [siehe Abschnitt 4.3]), und bei Patienten über 60 Jahren. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

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

Besondere 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 (SSRI) oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Im Falle von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen während der Behandlung mit *ratioGrippal[®]* ist die Behandlung sofort abzusetzen.

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

Wird während der Anwendung von NSAIDs Alkohol verzehrt, können die Wirkstoff-bedingten Nebenwirkungen verstärkt sein, insbesondere im Hinblick auf den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei hohen Dosen (mehr als 2 400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall verbunden ist. Insgesamt deuten die epidemiologischen Studien nicht darauf hin, dass niedrigdosiertes Ibuprofen (weniger als 1 200 mg täglich) mit einem erhöhten Herzinfarkt-Risiko einhergeht.

Vorsicht ist bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese geboten, da Flüssigkeitseinlagerungen, Hypertonie und Ödeme in Verbindung mit einer vorherigen NSAID-Therapie berichtet wurden. In diesen Fällen ist daher vor Beginn der Behandlung der Rat eines Arztes oder Apothekers einzuholen.

Fälle von Kounis-Syndrom wurden bei Patienten, die mit Ibuprofen-haltigen Produkten wie ratioGrippal® behandelt wurden, berichtet. Das Kounis-Syndrom wird als kardiovaskuläres Symptom definiert, die infolge einer allergischen bzw. überempfindlichen Reaktion in Kombination mit einer Konstriktion der Koronararterien auftreten und potenziell zu einem Myokardinfarkt führen können.

Hautreaktionen

Unter NSAID-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen besteht offenbar zu Beginn der Therapie, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte ratioGrippal® abgesetzt werden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

ratioGrippal® kann Infektionssymptome 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 ratioGrippal® zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Ibuprofen:

- Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Ibuprofen wird durch das Alter nicht verändert, daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht notwendig. Ältere Patienten sollten jedoch sorgfältig überwacht werden, da es bei ihnen häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinale Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, infolge einer NSAID-Therapie kommt.
- Vorsicht und besondere Überwachung ist notwendig, wenn Ibuprofen von Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (wie z. B. peptische Ulzerationen, Hiatushernie oder gastrointestinale Blutungen) angewendet wird.
- Zu Beginn der Behandlung ist eine engmaschige Überwachung der Harnproduktion sowie der Nierenfunktion bei Patienten erforderlich, die an Herzinsuffizienz oder chronischen Leber- und Nierenfunktionsstörungen leiden; ferner auch bei Patienten, die Diuretika einnehmen oder infolge eines größeren chirurgischen Eingriffes an einer Hypovolämie leiden, sowie speziell bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten kann die Nierenfunktion durch eine NSAID-Therapie beeinträchtigt werden.
- Im Falle des Auftretens von Sehstörungen während der Behandlung sollte eine vollständige ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden.

Wenn die Symptome anhalten oder sich verschlimmern, sollte der Patient einen Arzt aufsuchen.

Jugendliche:

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

ratioGrippal® enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination von Pseudoephedrinhydrochlorid mit:	Mögliche Reaktion:
Nichtselektive Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO-Inhibitoren)	ratioGrippal® darf nicht von Patienten eingenommen werden, die gegenwärtig oder in den vorangegangenen zwei Wochen Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO-Inhibitoren) angewendet haben, da das Risiko einer hypertensiven Episode wie paroxysmaler Hypertonie oder Hyperthermie mit möglicherweise tödlichem Ausgang besteht (siehe Abschnitt 4.3).
Andere indirekt wirkende, oral oder nasal angewendete Sympathomimetika sowie Vasokonstriktoren oder α -Sympathomimetika, Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin, Methylphenidat	Pseudoephedrin kann die Wirkung anderer Sympathomimetika (Vasokonstriktoren) verstärken und zum Risiko einer Vasokonstriktion und/oder einer akuten hypertensiven Krise führen.
Reversible MAO-A-Inhibitoren, Linezolid, dopaminerge Mutterkornalkaloide, vasokonstriktorisch wirksame Mutterkornalkaloide	Risiko einer Vasokonstriktion und/oder einer akuten hypertensiven Krise
Flüchtige halogenierte Anästhetika	Perioperative akute Hypertonie. Im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffes wird empfohlen, ratioGrippal® einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.

ratioGrippal® 200 mg/30 mg Filmtabletten

ratiopharm

Guanethidin, Reserpin und Methyldopa	Die Wirkung von Pseudoephedrin kann abgeschwächt werden.
Trizyklische Antidepressiva	Die Wirkung von Pseudoephedrin kann abgeschwächt oder verstärkt werden.
Digitalisglykoside, Chinidin oder trizyklische Antidepressiva	Gehäuftes Auftreten von Arrhythmien

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktion:
Andere NSAIDs, Salicylate, Analgetika, Antipyretika und COX 2	Die gleichzeitige Anwendung verschiedener NSAIDs, Analgetika, Antipyretika und selektiver COX-2-Hemmer kann das Risiko von Nebenwirkungen wie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen durch einen synergistischen Effekt erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Herzglykoside (wie Digoxin)	Die gleichzeitige Anwendung mit digoxinhaltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Blutspiegeln von Herzglykosiden (Digoxin) führen. Eine Kontrolle von Digoxin-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Kortikosteroide	Diese können das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt (gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen), erhöhen (siehe Abschnitt 4.3)
Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Niedrigdosierte Acetylsalicylsäure	Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure in einer täglichen Dosis von mehr als 75 mg ist zu vermeiden, da das Risiko für Nebenwirkungen erhöht ist (siehe Abschnitt 4.3). 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).
Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Ticlopidin, Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab, Iloprost)	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen, da NSAIDs wie Ibuprofen die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken können (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin	Die gleichzeitige Anwendung von ratioGrippal® und Phenytoinpräparaten kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Präparate führen. Eine Kontrolle von Phenytoin-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Lithium	Die gleichzeitige Anwendung von ratioGrippal® und Lithium kann zu erhöhten Blutspiegeln von Lithium führen. Eine Kontrolle von Lithium-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Probenecid und Sulfinpyrazon	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	NSAIDs können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit einem Cyclooxygenasehemmer zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches üblicherweise reversibel ist. Daher sollte diese

	Kombination, insbesondere bei Älteren, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten auf eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme achten, und die Nierenfunktion sollte – sowohl zu Beginn der kombinierten Behandlung als auch in regelmäßigen Abständen danach – überwacht werden.
Kaliumsparende Diuretika	Die gleichzeitige Anwendung von ratioGrippal [®] und kaliumsparenden Diuretika kann zu Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle der Kalium-Serumspiegel wird empfohlen).
Methotrexat	Die Anwendung von ratioGrippal [®] innerhalb von 24 Stunden vor oder nach einer Methotrexatanwendung kann zu erhöhten Konzentrationen von Methotrexat führen und dessen toxische Wirkungen verstärken.
Ciclosporin	Das Risiko nierenschädigender Wirkungen von Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Anwendung einiger NSAIDs erhöht. Dieser Effekt kann auch für die Kombination von Ibuprofen und Ciclosporin nicht ausgeschlossen werden.
Tacrolimus	Das nephrotoxische Risiko wird erhöht, wenn beide Arzneimittel gemeinsam angewendet werden.
Zidovudin	Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrose und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden.
Sulfonylharnstoffe	Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen NSAIDs und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bislang nicht beschrieben wurden, wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Kontrolle der Blutzuckerwerte als Vorsichtsmaßnahme empfohlen.
Chinolon-Antibiotika	Daten aus Tierstudien deuten darauf hin, dass NSAIDs das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Konvulsionsrisiko erhöhen können. Patienten, die NSAIDs und Chinolon-Antibiotika einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Krämpfe zu bekommen.
Heparine, <i>Gingko biloba</i>	Erhöhtes Blutungsrisiko

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für eine kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter 1 % bis 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 post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von ratioGrippal[®] 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 wurden 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 ratioGrippal[®] während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn ratioGrippal[®] bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von ratioGrippal[®] ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. ratioGrippal[®] sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus 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 thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist *ratioGrippal*[®] im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten fetaler Fehlbildungen und der Einnahme von Pseudoephedrin im dritten Trimenon.

Stillzeit

ratioGrippal[®] ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

ratioGrippal[®] ist in gestillten Neugeborenen/Kindern von behandelten Frauen nachgewiesen worden.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob *ratioGrippal*[®] Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Fertilität

Die Wirkungen dieses Arzneimittels auf die Fertilität wurden nicht gesondert untersucht.

Die Anwendung von Ibuprofen kann die Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder die sich einer Fruchtbarkeitsuntersuchung unterziehen, sollte das Absetzen von Ibuprofen in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine hinreichenden Studien zur Reproduktionstoxizität von Pseudoephedrin vor.

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

ratioGrippal[®] hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In Einzelfällen kann es aufgrund der Anwesenheit von Pseudoephedrin zu Schwindel oder Halluzinationen kommen. Dies sollte von allen Patienten berücksichtigt werden, die beabsichtigen, ein Fahrzeug zu führen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Ibuprofen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Generell hängt das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (insbesondere das Risiko für schwere gastrointestinale Komplikationen) von der Höhe der Dosis und der Therapiedauer ab.

Nach Anwendung von Ibuprofen sind Überempfindlichkeitsreaktionen folgender Art berichtet worden:

- (a) Unspezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie
- (b) Respiratorische Reaktivität einschließlich Asthma, schweres Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe
- (c) Unterschiedliche Hauterkrankungen, wie verschiedene Hautausschläge, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Angioödem sowie – seltener – exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich epidermaler Nekrolysen und Erythema multiforme).

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (wie SLE und Mischkollagenosen) wurden während der Behandlung mit Ibuprofen in einigen Fällen Symptome einer aseptischen Meningitis wie Nackensteife, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientiertheit beobachtet.

Im Zusammenhang mit einer NSAID-Therapie wurde von Ödemen, Hypertonie und Herzinsuffizienz berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei hohen Dosen (mehr als 2 400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgende Liste mit Nebenwirkungen bezieht sich auf solche Nebenwirkungen, wie sie bei Gabe von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid in nicht verschreibungspflichtigen Dosierungen in der Kurzzeitanwendung berichtet wurden. Während der Behandlung von chronischen Erkrankungen im Rahmen einer Langzeitbehandlung kann es zu weiteren Nebenwirkungen kommen.

Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass sie die Einnahme von *ratioGrippal*[®] sofort abbrechen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben haben, sollten sie schwere Nebenwirkungen feststellen.

ratioGrippal® 200 mg/30 mg Filmtabletten

ratiopharm

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); Sehr selten ($< 1/10\,000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Exazerbation infektiöser Entzündungen (z. B. nekrotisierende Faszitis), aseptische Meningitis (Nackensteife, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientiertheit bei Patienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen [SLE, Mischkollagenosen])
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Ibuprofen	Sehr selten	Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose, Neutropenie)
Erkrankungen des Immunsystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria, Pruritus, Hautausschlägen und Asthmaanfällen (mit Blutdruckabfall)
	Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen; diese können sich als Gesichtssödem, Angioödem, Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock äußern
Psychiatrische Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Psychotische Reaktionen, Depression
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Agitiertheit, Halluzinationen, Angst, Verhaltensstörungen, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit oder Müdigkeit
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Schlaflosigkeit, Nervosität, Angst, Unruhe, Tremor, Halluzinationen
		Nicht bekannt	Hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Konvulsionen, Kopfschmerzen, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4), Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Ibuprofen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Ischämische Optikusneuropathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ibuprofen	Selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Ödem, Hypertonie, Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie
	Ibuprofen	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Exazerbation des Asthmas oder Überempfindlichkeitsreaktion mit Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ibuprofen	Häufig	Gastrointestinalbeschwerden, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhoe, Anorexie, Obstipation, leichter gastrointestinaler Blutverlust, der in seltenen Fällen eine Anämie zur Folge haben kann
		Gelegentlich	Peptisches Ulkus, Perforation oder gastrointestinale Blutung (mit Meläna oder Hämatemesis), Gastritis, ulzeröse Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4)

ratioGrippal[®] 200 mg/30 mg Filmtabletten

ratiopharm

		Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Mundtrockenheit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden (insbesondere bei der Langzeittherapie), Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ibuprofen	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge
		Sehr selten	Schwere Formen von Hautreaktionen wie exfoliative Dermatitis oder bullöse Exantheme wie Stevens Johnson Syndrom, Erythema multiforme und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom), Alopezie, schwere Hautinfektionen, Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion
		Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Ausschlag, Urtikaria, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, schwere Hautreaktionen, einschl. akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ibuprofen	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut
	Ibuprofen	Sehr selten	Nieren- und Lebererkrankungen, Serum-Kreatinin erhöht, Lebererkrankungen, Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Harnretention bei Männern mit Prostatahypertrophie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die häufigsten Manifestationen einer Ibuprofen-Überdosis sind Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Durst, Muskelschwäche, Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen und Schwindel. Als weitere Wirkungen können Kopfschmerzen, Tinnitus, ZNS-Depression, Konvulsionen, Hypotonie, Bradykardie, Tachykardie, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien und Vorhofflimmern auftreten. Selten wurde von metabolischer Azidose, Koma, akutem Nierenversagen, Hyperkaliämie, Apnoe (hauptsächlich bei Kleinkindern), Atemdepression und Ateminsuffizienz berichtet. Bei Asthmatikern ist eine Exazerbation des Asthmas möglich.

Symptome und Anzeichen einer Pseudoephedrinüberdosis umfassen Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Fieber, Schwitzen, Angst, Unruhe, Tremor, Konvulsionen, Palpitationen (Sinusarrhythmie), Hypertonie, Mundtrockenheit und Schwierigkeiten beim Wasserlassen. Es wurde von Halluzinationen (mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Kindern) berichtet.

Behandlung

Bei einer Überdosierung erfolgt eine unterstützende Behandlung. Liegt die Einnahme einer potenziell toxischen Menge nicht länger als eine Stunde zurück, können eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle von Nutzen sein. Bei Bedarf werden die Serumelektrolyte korrigiert.

Es wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung durchgeführt, insbesondere hinsichtlich Kreislauf- und Atemsystem. Eine schwere Hypertonie kann beispielsweise eine Behandlung mit einem Alpha-Rezeptorenblocker erfordern, während zur Kontrolle von Herzrhythmusstörungen ein Beta-Rezeptorenblocker notwendig sein kann. Konvulsionen lassen sich durch intravenös verabreichtes Diazepam kontrollieren, während zur Kontrolle von übermäßiger Erregung und Halluzinationen Chlorpromazin eingesetzt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Kombinationspräparate gegen Erkältungskrankheiten; nasale Dekongestiva zur systemischen Anwendung, Sympathomimetika, Pseudoephedrin, Kombinationen.

ATC-Code: R01BA57

ratioGrippal® besteht aus zwei Wirkstoffen: Ibuprofen und Pseudoephedrin.

Pseudoephedrin gehört zur Wirkstoffgruppe der Sympathomimetika und wirkt direkt und indirekt auf Adrenozeptoren. Es stimuliert sowohl Alpha- als auch Beta-Adrenozeptoren und hat eine gewisse stimulierende Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

Die sympathomimetische Wirkung von Pseudoephedrin führt zu einer Vasokonstriktion, wodurch die Nasenverstopfung gelindert wird.

Ibuprofen ist ein antiinflammatorischer, analgetischer und antipyretischer Wirkstoff aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Es wurde gezeigt, dass Ibuprofen beim Menschen die Symptome (Schmerzen, Fieber und Schwellungen) von Entzündungen und grippalen Infekten lindert.

Die therapeutischen Wirkungen des Wirkstoffs sind auf dessen Fähigkeit zur Inhibition der Prostaglandinsynthese zurückzuführen.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. In einer Studie, in der 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis 8 Stunden vor bzw. 30 Minuten nach der Gabe eines schnellfreisetzenden Acetylsalicylsäurepräparates (81 mg) eingenommen wurden, kam es zu einer verminderten Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Blutplättchenaggregation. Jedoch lassen sich wegen des begrenzten

Datenmaterials und der Unsicherheiten bei der Extrapolation von *Ex-vivo*-Daten auf die klinische Situation keine klaren Schlussfolgerungen hinsichtlich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ibuprofen

Ibuprofen wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und weist ungefähr 2 Stunden nach der Verabreichung maximale Plasmakonzentrationen auf. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 2 Stunden.

Ibuprofen wird in der Leber in zwei inaktive Hauptmetaboliten umgewandelt, die zusammen mit unverändertem Ibuprofen als Einzelsubstanzen oder Konjugate über die Nieren ausgeschieden werden. Die Ausscheidung über die Nieren ist sowohl rasch als auch vollständig.

Ibuprofen ist in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden.

Pseudoephedrin

Pseudoephedrin wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und überwiegend in unveränderter Form zusammen mit geringfügigen Mengen eines aus der Leber stammenden Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden.

Es weist eine Eliminationshalbwertszeit von mehreren Stunden auf, die durch Ansäuerung des Urins verkürzt werden kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur Kombination von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid liegen nur begrenzte Toxizitätsdaten vor.

Basierend auf den unterschiedlichen Wirkmechanismen von Ibuprofen (nichtsteroidale antiinflammatorische Wirkung) und Pseudoephedrinhydrochlorid (sympathomimetische Wirkung) wurde in präklinischen Toxizitätsstudien nach Überdosierung (Daten zu Pseudoephedrin beim Menschen) ein substanzspezifisches Toxizitätsprofil entsprechend der pharmakodynamischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe beobachtet. Dementsprechend zeigten sich unterschiedliche toxikologische Zielorgane, z. B. bei Ibuprofen gastrointestinale Läsionen und bei Pseudoephedrinhydrochlorid hämodynamische und ZNS-Effekte. Bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid traten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen auf. Daher sind additive, synergistische und potenzierende Effekte für die fixe Kombination aus Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid (200 mg/30 mg) in äquipotenten Dosierungen bei Mensch und Tier nicht zu erwarten. Dies wird auch durch das Fehlen kompetitiver Stoffwechselwege gestützt. Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass sich die Sicherheitsspannen der einzelnen Wirkstoffe in der fixen Kombination verändern.

Der Wirkstoff Ibuprofen weist ein Umweltrisiko für Fische auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon K-30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure 95
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Talkum (E 553b)
Macrogol 3350
Muscovit, beschichtet mit Titandioxid
(Mischung aus: Muscovit [E 555] und Titandioxid [E 171])

Polysorbat 80 (E 433)
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Polysorbat 80 (E 433)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II, III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackungen: weiß
Polyvinylchlorid (PVC) 250 µm
Polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) 51 µm
Aluminium Folie 25 µm

In kindergesicherter Verpackung: Packungen mit 10, 12, 20 oder 24 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

92698.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2020

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig