

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma
200 mg/30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephedrinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, runde Filmtabletten. Durchmesser: ca. 11 mm., Höhe: ca. 5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung der nasalen Kongestion im Zusammenhang mit einer akuten Rhinosinusitis mit vermutetem viralem Ursprung und Kopfschmerz und/oder Fieber.

GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma wird angewendet bei Jugendlichen ab 15 Jahren und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren
1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephedrinhydrochlorid), bei Bedarf alle 6 Stunden.
Bei stärker ausgeprägten Symptomen 2 Filmtabletten (entsprechend 400 mg Ibuprofen und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid), im Bedarfsfall alle 6 Stunden, bis zu einer Tageshöchstdosis von insgesamt 6 Filmtabletten (entsprechend 1200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid). Die Tageshöchstdosis von insgesamt 6 Filmtabletten (entsprechend 1200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Zur Kurzzeitanwendung.

Falls sich die Symptome verschlechtern, sollte der Patient einen Arzt aufsuchen. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 4 Tage bei Erwachsenen und 3 Tage bei Jugendlichen ab 15 Jahren.

In Situationen, in denen die Symptome überwiegend entweder aus Schmerzen/Fieber oder nasaler Kongestion bestehen, ist die Anwendung von Arzneimitteln mit nur einem Wirkstoff vorzuziehen.

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

Kinder und Jugendliche

GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma darf bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollten unzerkaut mit einem großen Glas Wasser eingenommen werden, vorzugsweise zu den Mahlzeiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ibuprofen, Pseudoephedrinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten unter 15 Jahren
- schwangere Frauen im dritten Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- stillende Mütter (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten, bei denen es früher bereits zu Überempfindlichkeitsreaktionen kam (z. B. Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria), ausgelöst durch Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera/Blutungen (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzerationen oder Blutungen)
- zerebrovaskuläre oder andere Blutungen
- ungeklärte Störungen der Hämatopoese
- schwere Leberinsuffizienz
- schwere Niereninsuffizienz
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzkrankheit (Herzkrankheit, Hypertonie, Angina pectoris), Tachykardie, Hyperthyreose, Diabetes, Phäochromocytom
- Schlaganfall oder Risikofaktoren für einen Schlaganfall in der Anamnese (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid)
- Risiko für ein Engwinkelglaukom
- Risiko der Harnretention aufgrund von urethroprostatischen Beschwerden
- Myokardinfarkt in der Anamnese
- Krampfanfälle in der Anamnese
- systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- gleichzeitige Anwendung anderer oral oder nasal angewandeter vasokonstriktorisch wirksamer Arzneimittel (Dekongestiva, wie z. B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin und Ephedrin) sowie Methylphenidat (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Anwendung nichtselektiver Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer, z. B. Iproniazid) (siehe Abschnitt 4.5) oder Anwendung von MAO-Hemmern innerhalb der vergangenen 2 Wochen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma mit anderen NSAR, einschließlich selektive Cyclooxygenase-(COX)-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe „Gastrointestinale Wirkungen“ und „Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen“ unten).

Bestehen die Symptome über die für dieses Arzneimittel empfohlene Behandlungsdauer (4 Tage für Erwachsene und 3 Tage für Jugendliche) fort, sollten die not-

wendigen Maßnahmen überprüft werden, insbesondere hinsichtlich des möglichen Nutzens einer antibiotischen Behandlung.

Die akute Rhinosinusitis mit vermutetem viralem Ursprung ist definiert durch mäßige Intensität, beidseitige rhinologische Symptome mit vorherrschender nasaler Kongestion und seröser oder puriformer Rhinorrhoe, die in einem epidemischen Zusammenhang auftreten. Das puriforme Auftreten der Rhinorrhoe ist häufig und korrespondiert nicht systematisch mit bakterieller Superinfektion.

Nebenhöhlenschmerzen in den ersten Tagen der Erkrankung gehen mit einem Anschwellen der Schleimhaut in den Nebenhöhlen (akute kongestive Rhinosinusitis) einher und klingen meist spontan wieder ab.

Im Falle einer akuten bakteriellen Sinusitis ist eine Antibiotika-Therapie gerechtfertigt.

Besondere Warnhinweise in Bezug auf Pseudoephedrinhydrochlorid

- Die Dosierung, die empfohlene maximale Behandlungsdauer (4 Tage bei Erwachsenen, 3 Tage bei Jugendlichen) und die Gegenanzeigen sind streng einzuhalten (siehe Abschnitt 4.8).
- Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass beim Auftreten von Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Übelkeit oder jeglichen neurologischen Anzeichen wie das Auftreten oder die Verschlimmerung von Kopfschmerzen, die Behandlung abgebrochen werden muss.

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.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen wie die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) können unter Ibuprofen und Pseudoephedrin-haltigen 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 GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma beendet und erforderlichenfalls geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

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.

Vor einer Einnahme dieses Arzneimittels sollten die Patienten Rücksprache mit ihrem Arzt halten bei

- Hypertonie, Herzerkrankung, Hyperthyreose, Psychose oder Diabetes
- gleichzeitiger Anwendung von Migränetherapeutika, insbesondere von vasokonstriktorisches Mutterkornalkaloiden (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid)
- Mischkollagenose -erhöhtes Risiko für aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8)
- Es liegen Berichte über neurologische Symptome wie Krampfanfälle, Halluzinationen, Verhaltensstörungen, Agitiertheit und Schlaflosigkeit nach einer systemischen Anwendung von Vasokonstriktoren, insbesondere während febriler Episoden oder im Fall der Überdosierung, vor. Diese Symptome wurden häufiger bei Kindern berichtet.

Es wird daher empfohlen:

- GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma nicht in Kombination mit Arzneimitteln anzuwenden, welche die Krampfschwelle herabsetzen können wie z.B. Terpendivate, Clobutinol, atropinähnliche Substanzen und lokale Anästhetika oder bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese.
- In jedem Fall die Dosierungsempfehlungen einzuhalten und die Patienten über die Risiken einer Überdosierung im Falle einer kombinierten Anwendung von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma mit anderen vasokonstriktorisches Arzneimitteln hinzuweisen.

Bei Patienten mit urethroprostatistischen Beschwerden ist das Risiko von Symptomen wie Dysurie und Harnverhaltung erhöht.

Ältere Patienten können empfindlicher im Hinblick auf zentralnervöse Effekte reagieren.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Pseudoephedrinhydrochlorid

- Bei Patienten, die sich einem geplanten chirurgischen Eingriff unterziehen, bei dem flüchtige halogenierte Anästhetika angewendet werden sollen, empfiehlt es sich die Behandlung mit GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma mehrere Tage vor dem Eingriff aufgrund des Risikos einer akuten hypertensiven Episode abbrechen (siehe Abschnitt 4.5).
- Sportler sollten darüber informiert werden, dass die Anwendung von Pseudoephedrinhydrochlorid bei Dopingkontrollen zu positiven Testergebnissen führen kann.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Pseudoephedrin kann die Aufnahme von Iobenguanum-I-131 in neuroendokrine Tumoren vermindern und so die Szintigraphie beeinflussen.

Besondere Warnhinweise in Bezug auf Ibuprofen

Bronchospasmen können bei Patienten auftreten, die an Bronchialasthma oder einer allergischen Erkrankung leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben. Das Arzneimittel sollte bei Asthma nicht ohne vorherige Konsultation des Arztes 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 NSAR auf. Die Anwendung von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma kann, insbesondere bei Patienten, die gegen Acetylsalicylsäure oder andere NSAR allergisch sind, einen akuten Asthmaanfall auslösen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Patienten mit einer Blutgerinnungsstörung sollten vor der Einnahme dieses Arzneimittels Rücksprache mit ihrem Arzt halten.

Gastrointestinale Wirkungen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auf – mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforation, auch mit letalem Ausgang, ist höher mit steigender NSAR-Dosis bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) sowie bei älteren Patienten.

Diese Patienten sollten eine 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 anamnestisch bekannter gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten alle ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) – insbesondere am Anfang der Behandlung – melden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutung erhöhen können wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Im Falle von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen ist die Behandlung mit GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma unverzüglich abzusetzen.

NSAR 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).

Durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol können wirkstoffbedingte Nebenwirkungen von NSAR, vor allem den Gastrointestinaltrakt oder das Zentralnervensystem betreffend, verstärkt werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Aufgrund des Pseudoephedrinhydrochlorid-Bestandteils besteht eine Kontraindikation bei folgenden Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.3): schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzkrankheit (Herzerkrankung, Bluthochdruck, Angina pectoris), Tachykardie, Hyperthyreose, Diabetes, Phäochromocytom, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder Vorliegen von Risikofaktoren für einen Schlaganfall, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte.

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 (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z.B. \leq 1200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2400 mg/Tag) erforderlich sind.

Hautreaktionen

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

Bei ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma abgesetzt werden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma 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 GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma 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 für die Anwendung von Ibuprofen

- Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Ibuprofen wird durch das Alter nicht verändert: eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich. Ältere Patienten sollten jedoch sorgfältig überwacht werden, da es bei ihnen häufiger zu NSAR-bedingten Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinalen Blutungen und Perforation, auch mit letalem Ausgang, kommt.

- Vorsicht und besondere Überwachung ist notwendig, wenn Ibuprofen von Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (wie z.B. peptische Ulzerationen, Hiatushernie oder gastrointestinale Blutungen) angewendet wird.
- Zu Beginn der Behandlung ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten mit chronischer Nieren- oder Leberinsuffizienz, Patienten, die Diuretika einnehmen, Patienten mit Hypovolämie infolge eines größeren chirurgischen Eingriffs und insbesondere bei älteren Patienten eine sorgfältige Überwachung der Harnproduktion und der Nierenfunktion erforderlich. Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.
- Treten unter der Behandlung Sehstörungen auf, sollte eine vollständige ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle unten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pseudoephedrinhydrochlorid
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Pseudoephedrinhydrochlorid vermindert die maternale Uterusdurchblutung; die klinischen Daten sind jedoch in Bezug auf die Wirkungen auf die Schwangerschaft nicht ausreichend.

Ibuprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen.

Kombination von Pseudoephedrin mit	mögliche Reaktion
nichtselektive MAO-Hemmer (Iproniazid)	Paroxysmale Hypertonie und Hyperthermie mit möglicherweise letalem Ausgang. Aufgrund der langen Wirkdauer von MAO-Hemmern kann diese Wechselwirkung noch bis zu 15 Tage nach Absetzen des MAO-Hemmers auftreten.
andere indirekt wirkende, oral oder nasal verabreichte Sympathomimetika oder Vasokonstriktoren, α -Sympathomimetika, Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin, Methylphenidat	Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiver Krisen.
reversible Hemmer der Monoaminoxidase A (RIMA), Linezolid, dopaminerge Mutterkornalkaloide, vasokonstriktorisch wirksame Mutterkornalkaloide	Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krisen.
flüchtige halogenierte Anästhetika	Perioperative akute Hypertonie. Im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffes ist die Behandlung mit GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.
Guanethidin, Reserpin und Methyl dopa	Die Wirkung von Pseudoephedrin kann vermindert sein.
trizyklische Antidepressiva	Die Wirkung von Pseudoephedrin kann vermindert oder verstärkt sein.
Digitalis, Chinidin oder trizyklische Antidepressiva	Gehäuftes Auftreten von Arrhythmien.
Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit	mögliche Reaktion
andere NSAR, einschließlich Salicylate und selektive COX-2-Hemmer	Die gleichzeitige Anwendung verschiedener NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen durch einen synergistischen Effekt erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Digoxin	Die gleichzeitige Anwendung von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma mit Digoxin-haltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle des Digoxin-Serumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Glukokortikoide	Glukokortikoide können das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere des Gastrointestinaltrakts (gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen), erhöhen (siehe Abschnitt 4.3).
Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Acetylsalicylsäure	Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potentials 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).

Fortsetzung Tabelle

Kombination von Pseudoephedrin mit	mögliche Reaktion
Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Ticlopidin, Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab, Iloprost)	NSAR wie Ibuprofen können die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin	Die gleichzeitige Anwendung von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma mit Phenytoin kann zu erhöhten Blutspiegeln von Phenytoin führen. Eine Kontrolle des Phenytoin-Serumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Lithium	Die gleichzeitige Anwendung von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma und Lithium-Präparaten kann zu erhöhten Blutspiegeln von Lithium führen. Eine Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 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-Antagonisten	NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierten Patienten oder älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches üblicherweise reversibel ist. Daher sollte diese Kombination mit Vorsicht verabreicht werden, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollten auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten, und die Nierenfunktion sollte sowohl zu Beginn der kombinierten Behandlung als auch anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
kaliumsparende Diuretika	Die gleichzeitige Gabe von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (die Kontrolle des Kalium-Serumspiegels wird empfohlen).
Methotrexat	Die Anwendung von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Verabreichung von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat führen und dessen toxische Wirkungen verstärken.
Ciclosporin	Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung von Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter nichtsteroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.
Tacrolimus	Das nephrotoxische Risiko wird erhöht, wenn beide Arzneimittel gemeinsam verabreicht werden.
Zidovudin	Es liegen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten vor, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden.
Sulfonylharnstoffe	Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen NSAR 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 tierexperimentellen Studien legen nahe, dass NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolone einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.
Heparin, <i>Gingko biloba</i>	Erhöhtes Blutungsrisiko.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich

kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

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 wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arte-

riosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Ibuprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Ibuprofen 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 Einnahme 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 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 Ibuprofen im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Während der Stillzeit zu ergreifende Maßnahmen ergeben sich aus dem Vorliegen von Pseudoephedrinhydrochlorid im Arzneimittel: Pseudoephedrinhydrochlorid wird in die Muttermilch ausgeschieden. In Anbetracht der potentiellen kardiovaskulären und neurologischen Wirkungen von Vasokonstriktoren ist die Einnahme dieses Arzneimittels während der Stillzeit kontraindiziert.

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 Behandlung reversibel.

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

GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die Schwindel, Halluzinationen, ungewöhnliche Kopfschmerzen und Seh- oder Hörstörungen haben, sollten nicht Autofahren und keine Maschinen bedienen. Bei Einzelgabe oder eine Kurzzeitanwendung dieses Arzneimittels sind normalerweise keine Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ibuprofen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforation oder gastrointestinale Blutung, in manchen Fällen mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei älteren Patienten, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauch-

schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach der Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet. Generell erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen (insbesondere das Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen) mit steigender Dosis und mit zunehmender Behandlungsdauer.

Nach einer Behandlung mit Ibuprofen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben. Diese können sich folgendermaßen äußern:

- unspezifische allergische Reaktion und Anaphylaxie
- respiratorische Reaktivität einschließlich Asthma, Verschlimmerung von Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe
- unterschiedliche Hauterkrankungen wie verschiedenartige Hautausschläge, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Angioödem sowie, seltener, exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich epidermaler Nekrolyse und Erythema multiforme)

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

Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde von Ödemen, Hypertonie und Herzinsuffizienz 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 (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen bezieht sich auf solche, wie sie bei der Gabe von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid in nicht verschreibungspflichtigen Dosierungen in der Kurzzeitanwendung aufgetreten sind. Bei der Behandlung chronischer Erkrankungen können unter Langzeitbehandlung zusätzliche Nebenwirkungen auftreten.

Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass sie die Einnahme von GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma sofort abbrechen müssen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben haben, sollten sie schwere Nebenwirkungen feststellen.

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)

Siehe Tabelle auf Seite 6

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, je-

den 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

Die klinischen Auswirkungen einer Überdosierung mit diesem Arzneimittel sind wahrscheinlich eher auf Pseudoephedrinhydrochlorid zurückzuführen als auf Ibuprofen. Die Auswirkungen korrelieren nicht hinreichend mit der eingenommenen Dosis aufgrund der interindividuellen Empfindlichkeit gegenüber sympathomimetischen Eigenschaften.

Symptome einer sympathomimetischen Wirkung

ZNS-Depression: z. B. Sedierung, Apnoe, Zyanose, Koma

ZNS-Stimulation (mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Kindern): z. B. Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Krampfanfälle, Tremor

Neben den oben genannten unerwünschten Wirkungen können folgende Symptome auftreten: hypertensive Krisen, Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche und Muskelverspannungen, Euphorie, Erregung, Durst, Brustschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Ataxie, verschwommenes Sehen, Hypotonie.

Ibuprofen-bedingte Symptome (zusätzlich zu den bereits als Nebenwirkungen aufgeführten gastrointestinalen und neurologischen Symptomen)

Benommenheit, Nystagmus, Tinnitus, Hypotonie, Bewusstlosigkeit.

Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten.

Therapeutische Maßnahmen

Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

Die Verabreichung von Aktivkohle kann erwogen werden, sofern die Einnahme einer potentiell toxischen Menge nicht länger als 1 Stunde zurückliegt.

Elektrolyte sollten kontrolliert und ein EKG durchgeführt werden. Bei kardiovaskulärer Instabilität und/oder symptomatischer Störung des Elektrolythaushalts sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Husten- und Erkältungsmittel, andere Zubereitungen gegen Erkältungskrankheiten
ATC-Code: R05X

Pseudoephedrinhydrochlorid ist ein Sympathomimetikum, das bei systemischer Verabreichung als nasales Dekongestivum wirkt.

Ibuprofen ist ein NSAR und gehört zur Wirkstoffklasse der Propionsäuren. Es handelt sich um ein Arylcarboxylsäure-Derivat mit analgetischen, antipyretischen und entzündungshemmenden Wirkungen sowie eine kurzfristige inhibierende Wirkung auf die Blutplättchenfunktion. Diese Eigenschaften sind auf dessen Fähigkeit zur Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückzuführen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Exazerbation infektiöser Entzündungen (z. B. nekrotisierende Faszitis), aseptische Meningitis (Nackensteifheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsdepression) bei Patienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses [SLE], Mischkollagenose)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Ibuprofen	Sehr selten	Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose)
Erkrankungen des Immunsystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria, Pruritus und Asthmaanfällen (mit Blutdruckabfall)
	Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid	Sehr selten	schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden möglichen Anzeichen: Gesichtssödem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	psychotische Reaktionen, Depression
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Agitiertheit, Halluzination, Angst, Verhaltensstörung, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Ibuprofen	Gelegentlich	zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Schlaflosigkeit, Nervosität, Angst, Unruhe, Tremor, Halluzinationen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Krampfanfälle, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Ibuprofen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Ischämische Optikusneuropathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ibuprofen	Selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	arterielle Hypertonie
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Verschlimmerung von Asthma oder Überempfindlichkeitsreaktion mit Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ibuprofen	Häufig	Magen-Darm-Beschwerden, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhö, Obstipation, geringfügiger gastrointestinaler Blutverlust, der in seltenen Fällen zu Anämie führen kann
	Ibuprofen	Gelegentlich	Magen-Darm-Geschwüre, manchmal mit Blutungen und/oder Perforation, Gastritis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4)
	Ibuprofen	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, intestinale diaphragmaartige Strikturen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Mundtrockenheit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, vor allem bei Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ibuprofen	Gelegentlich	verschiedenartige Hautausschläge
	Ibuprofen	Sehr selten	bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie, schwere Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen bei Varizellen-Infektion
	Ibuprofen	Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); Lichtempfindlichkeitsreaktionen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrosis
	Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ibuprofen	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurespiegel im Blut
	Ibuprofen	Sehr selten	erhöhtes Serumkreatinin, Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Miktionsbeschwerden

GRIPPAL COMPLEX DoppelherzPharma ist ein Kombinationspräparat aus einem Vasokonstriktor (Pseudoephedrinhydrochlorid) und einem NSAR in einer analgetischen Dosierung (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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ibuprofen

In therapeutischen Dosierungen ist die Pharmakokinetik von Ibuprofen linear.

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration wird ca. 90 Minuten nach oraler Gabe erreicht.

Bei oraler Einmalgabe ist die maximale Plasmakonzentration bei Erwachsenen proportional zur verabreichten Dosis (C_{max} $17 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ bei einer 200 mg-Dosis und $30,3 \pm 4,7 \mu\text{g/ml}$ bei einer 400 mg-Dosis). Die Resorption von Ibuprofen wird durch Nahrungsaufnahme verzögert.

Verteilung

Ibuprofen akkumuliert nicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 99 %.

In der Synovialflüssigkeit erreicht Ibuprofen 2–8 Stunden nach der Verabreichung Steady-State-Konzentrationen, wobei C_{max} in der Synovialflüssigkeit etwa ein Drittel der C_{max} im Plasma beträgt. Nach Anwendung einer Dosis von 400 mg Ibuprofen alle 6 Stunden bei stillenden Frauen beträgt die in der Muttermilch nachgewiesene Menge an Ibuprofen weniger als 1 mg in 24 Stunden.

Biotransformation

Ibuprofen besitzt keine enzyminduzierende Wirkung. Es wird zu 90 % verstoffwechselt und in inaktive Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Ibuprofen wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Dies geschieht zu 10 % in unveränderter Form und zu 90 % in Form von inaktiven Metaboliten, überwiegend als Glucuronsäure-Konjugate. Eine vollständige Elimination erfolgt binnen 24 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Die pharmakokinetischen Parameter von Ibuprofen werden durch Alter, Nieren- und

Leberfunktionsstörungen nur geringfügig verändert. Die beobachteten Veränderungen erfordern keine Dosisanpassung.

Pseudoephedrinhydrochlorid

Nach oraler Gabe wird Pseudoephedrin hauptsächlich über die Nieren in unveränderter Form (70–90 %) ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit hängt vom pH-Wert des Urins ab.

Eine Alkalisierung des Urins führt zu einer Verstärkung der tubulären Rückresorption, wodurch die Eliminationshalbwertszeit von Pseudoephedrin verlängert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD_{50} -Werte für die Kombination von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid in Studien zur akuten oralen Toxizität betragen 2,40 g/kg bei der Maus und 1,45 g/kg bei der Ratte.

Für die Kombination von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid wurden keine Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe durchgeführt.

Im Ames-Test wurde keine Mutagenität von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid/Ibuprofen in Kombination beobachtet.

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich im Tierversuch hauptsächlich in Form von Läsionen und Ulzerationen des Gastrointestinaltrakts. In Studien mit Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen von Ibuprofen gefunden.

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Mäusen und Ratten ergaben weder für die einzelnen Wirkstoffe (ca. 100 mg/kg Ibuprofen; ca. 15 mg/kg Pseudoephedrinhydrochlorid) noch für eine Kombination derselben Hinweise auf maternale oder fetale Toxizität oder Teratogenität.

In maternal toxischer Dosierung induzierte Pseudoephedrinhydrochlorid bei der Ratte Fetotoxizität (vermindertes Fetusgewicht und verzögerte Ossifikation). Es wurden keine Fertilitätsstudien oder peri-postnatale Studien für Pseudoephedrinhydrochlorid durchgeführt.

Veröffentlichte Studien zur Reproduktionstoxizität von Ibuprofen wiesen eine Hemmung der Ovulation bei Kaninchen und eine beeinträchtigte Implantation in verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratte und Maus) nach. Studien an Ratte und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Für maternal toxische Dosen wurde eine erhöhte Häufigkeit von Missbildungen (z. B. Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

Der Wirkstoff Ibuprofen kann ein Umweltisiko für die Gewässer, insbesondere für Fische, darstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Maisstärke

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere Blisterpackungen (PVC/PVdC/Aluminiumfolie)

Packungsgröße: 10 und 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Doppelherz Pharma GmbH
Schleswiger Straße 74
24941 Flensburg
Tel.: +49 (0)461 9996-0
Fax: +49 (0)461 9996-110
E-Mail: info@doppelherzpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

93272.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.12.2015/ 30.03.2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. Verkaufsbegrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt