



IbuHEXAL® Grippal 200 mg/30 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
IbuHEXAL® Grippal 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 viralen Ursprung und Kopfschmerz und/oder Fieber.

IbuHEXAL Grippal wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahre.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre
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 1.200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid).

Die Tageshöchstdosis von insgesamt 6 Filmtabletten (entsprechend 1.200 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 Jahre.

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

IbuHEXAL Grippal 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 nichtsteroidale 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 (Herzerkrankung, Hypertonie, Angina pectoris), Tachykardie, Hyperthyreose, Diabetes, Phäochromozytom
- 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 urethroprostatistischen Beschwerden
- Myokardinfarkt in der Anamnese
- Krampfanfälle in der Anamnese
- systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- gleichzeitige Anwendung anderer oral oder nasal angewendeter vasokonstriktorisch wirksamer Arzneimittel (Dekon-

gestiva 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 IbuHEXAL Grippal 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 Behandlungshöchstdauer (4 Tage für Erwachsene und 3 Tage für Jugendliche) fort, sollten die notwendigen Maßnahmen überprüft werden, insbesondere hinsichtlich des möglichen Nutzens einer antibiotischen Behandlung.

Die akute Rhinosinusitis mit vermutetem viralen Ursprung ist definiert durch mäßige Intensität, beidseitige rhinologische Symptome mit vorherrschender nasaler Kongestion und seröser oder puriformer Rhinorrhö, die in einem epidemischen Zusammenhang auftreten. Das puriforme Auftreten der Rhinorrhö 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



IbuHEXAL® Grippal 200 mg/30 mg Filmtabletten

wie das Auftreten oder die Verschlimmerung von Kopfschmerzen, die Behandlung abgebrochen werden muss.

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 vasostrriktorischen 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

- IbuHEXAL Grippal nicht in Kombination mit Arzneimitteln anzuwenden, welche die Krampfschwelle herabsetzen können wie z. B. Terpendervative, 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 IbuHEXAL Grippal mit anderen vasostrriktorischen Arzneimitteln hinzuweisen.

Bei Patienten mit urethroprostatischen 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 IbuHEXAL Grippal mehrere Tage vor dem Eingriff aufgrund des Risikos einer akuten hypertensiven Episode abzubrechen (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 Szintigrafie 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 IbuHEXAL Grippal 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 be-

ginnen. 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 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 ist die Behandlung mit IbuHEXAL Grippal 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, Phäochromozytom, 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 (2.400 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. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2.400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2.400 mg/Tag) erforderlich sind.

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.

Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte IbuHEXAL Grippal abgesetzt werden.

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 Tabellen auf den Seiten 4 und 5.

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.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Fehlbildungen 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 Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten.

Während des 1. und 2. Schwangerschaftsdrittels sollte Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Falls Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder wenn es während des 1. oder 2. Schwangerschaftsdrittels angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des 3. Trimenons können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer **den Fetus** Folgendem aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft** Folgendem aussetzen:
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist die Anwendung dieses Arzneimittels im 3. Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte im 1. und 2. Trimester nur erfolgen, falls dies unbedingt erforderlich ist.

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

IbuHEXAL Grippal 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 einer Kurzzeitanwendung dieses Arzneimittels sind normalerweise keine Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ibuprofen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforation oder gastrointestinale Blutungen, in manchen Fällen mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei älteren Patienten, können auftreten (siehe



Wechselwirkungen

Kombination von Pseudoephedrin mit	mögliche Reaktion
nichtselektive MAO-Hemmer (z. B. 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 hypertensiven Krise.
reversible Hemmer der Monoaminoxidase A (RIMA), Linezolid, dopaminerge Mutterkornalkaloide, vasokonstriktorisch wirksame Mutterkornalkaloide	Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiven Krise.
flüchtige halogenierte Anästhetika	Perioperative akute Hypertonie. Im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffes ist die Behandlung mit IbuHEXAL Grippal 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 IbuHEXAL Grippal 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).
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 IbuHEXAL Grippal 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 IbuHEXAL Grippal 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. dehydrierte Patienten oder ältere 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 IbuHEXAL Grippal und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (die Kontrolle des Kalium-Serumspiegels wird empfohlen).
Methotrexat	Die Anwendung von IbuHEXAL Grippal 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.



IbuHEXAL® Grippal 200 mg/30 mg Filmtabletten

Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit	mögliche Reaktion
Sulfonylharnstoffe	Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen NSAR und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) 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.

Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, 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:

- (a) unspezifische allergische Reaktion und Anaphylaxie
- (b) respiratorische Reaktivität einschließlich Asthma, Verschlimmerung von Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe
- (c) 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 Nackensteifheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientiertheit 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 (2.400 mg/Tag), möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkun-

gen 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 IbuHEXAL Grippal sofort abbrechen müssen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben haben, sollten sie schwere Nebenwirkungen feststellen.

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen 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, 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

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 der 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.



Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Exazerbation infektiöser Entzündungen (z. B. nekrotisierende Faszitis), aseptische Meningitis (Nackensteifheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientiertheit) 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
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischem 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	Akkommodationsstörung, verschwommenes Sehen, Mydriasis, Augenschmerzen, Sehstörung, Photophobie
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
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Dyspnoe
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
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)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose, akute generalisierte exanthematische Pustulose
	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
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Miktionsbeschwerden
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Erektionsstörungen



IbuHEXAL® Grippal 200 mg/30 mg Filmtabletten

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

IbuHEXAL Grippal 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 peripostnatale 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.) [pflanzlich]

Filmüberzug

- Hypromellose
- Macrogol 400
- Talkum
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC/PVDC/Aluminiumfolien-Blisterpackung



Packungsgrößen: 10, 12, 20 und 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

93269.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17. Dezember 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

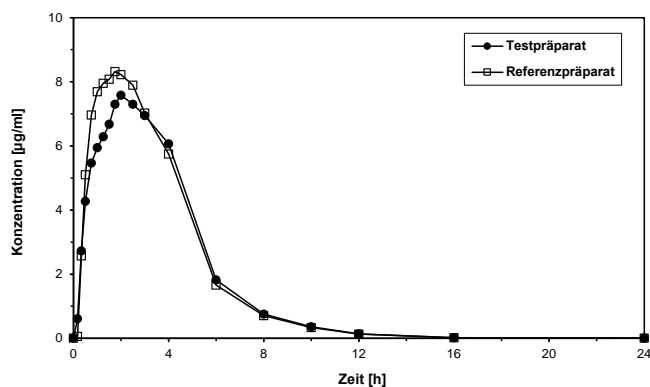
Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von IbuHEXAL Grippal 200 mg/30 mg Filmtabletten

Eine im Jahr 2014 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, randomisiert, cross-over, Nüchterngabe) an 63 gesunden weiblichen und männlichen Probanden (41 Frauen und 22 Männer, 46-59 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

(R)-Ibuprofen	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [µg/ml] maximale Plasmakonzentration	9,71 ± 2,40	11,26 ± 2,74
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	2,24 ± 1,22	1,59 ± 0,95
AUC_{0-t} [µg/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	36,44 ± 8,57	37,91 ± 8,63

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

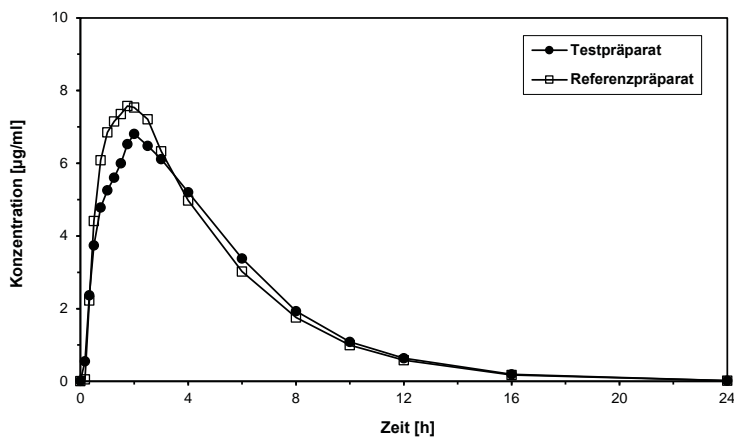
Mittlere Plasmaspiegelverläufe von (R)-Ibuprofen im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



(S)-Ibuprofen	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [µg/ml] maximale Plasmakonzentration	8,76 ± 1,89	9,94 ± 2,27
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	2,27 ± 1,29	1,72 ± 1,09
AUC_{0-t} [µg/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	42,04 ± 12,47	42,72 ± 12,35

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von (S)-Ibuprofen im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



**Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von
IbuHEXAL Grippal 200 mg/30 mg Filmtabletten**

Pseudoephedrin	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	143,84 ± 28,68	145,87 ± 24,01
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	1,50 ± 0,59	1,63 ± 0,54
AUC_{0-t} [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	1.358,68 ± 302,38	1.396,66 ± 286,08

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Pseudoephedrin im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

