

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dolorflu akut 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 mit Kopfschmerz und/oder Fieber.

Dolorflu akut wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren.

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 kann die Einnahme alle 6 Stunden wiederholt werden.

Bei stärkeren Symptomen können einmal 2 Filmtabletten (entsprechend 400 mg Ibuprofen und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) eingenommen werden, im Bedarfsfall kann die Dosis alle 6 Stunden wiederholt werden, 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.

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

Zur Kurzzeitanwendung.

Falls sich die Symptome verschlechtern, ist ein Arzt aufzusuchen. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 5 Tage bei Erwachsenen Jugendlichen ab 15 Jahren.

Dieses Kombinationsarzneimittel soll angewendet werden, wenn sowohl die dekongestive Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid als auch die analgetische und/oder entzündungshemmende Wirkung von Ibuprofen benötigt werden. In Fällen, in denen die

Beschwerden vorwiegend entweder aus Schmerzen/Fieber oder nasaler Kongestion bestehen, ist die Anwendung von Arzneimitteln mit 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

Dolorflu akut darf bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind im Ganzen mit einem großen Glas Wasser einzunehmen, 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 letzten Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- stillende Frauen (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 (NSAR) oder im Fall allergischer Reaktionen in der Vorgeschichte auf einen anderen Bestandteil der Tabletten
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren NSAR-Therapie
- bestehende oder wiederholt aufgetretene peptische Ulzera/Blutungen (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzerationen oder Blutungen)
- zerebrovaskuläre oder andere Blutungen
- ungeklärte Störungen der Hämatopoese
- schwere Leberinsuffizienz
- schwere akute oder chronische Nierenerkrankung/Nierenversagen
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse IV)
- schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzkrankheit (Herzkrankheit, Angina pectoris), Tachykardie, Hyperthyreose, Diabetes, Phäochromocytom
- schwere Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie
- 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
- gleichzeitige Anwendung anderer oral oder nasal angewendeter vasokonstriktorisch wirksamer Arzneimittel, die als nasale Dekongestiva angewendet werden (z. B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin und Ephedrin), sowie Methylphenidat (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Anwendung nicht-selektiver Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer, z. B. Iproniazid) (siehe Abschnitt 4.5) oder Anwendung von MAO-Hemmern innerhalb der vergangenen zwei Wochen

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

- orale Antikoagulanzen

- andere NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure in hohen Dosen)
- Kortikosteroide
- Heparine in kurativen Dosen oder bei älteren Menschen
- Thrombozytenaggregationshemmende Mittel
- Lithium
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)
- Methotrexat (in Dosen von mehr als 20 mg/Woche)

Die Kombination von zwei Arzneimitteln zur Behandlung einer verstopften Nase ist kontraindiziert, unabhängig von der Art der Verabreichung (oral oder nasal). Eine solche Kombination ist nutzlos, schädlich und stellt eine Fehlanwendung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Dolorflu akut mit anderen NSAR, einschließlich selektive Cyclooxygenase-(COX)-2-Hemmer, ist zu vermeiden.

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

Bestehen die Symptome über 5 Tage der Behandlung fort, sind die zu treffenden Maßnahmen, insbesondere der mögliche Nutzen einer Antibiotikabehandlung, neu zu bewerten.

Eine vermutlich virusbedingte akute Rhinosinusitis ist charakterisiert durch mäßig schwere, beidseitige rhinologische Symptome, vor allem eine verstopfte Nase mit schwerwiegender oder puriformer Rhinorrhö, die in einem epidemischen Kontext auftritt. Das verbreitet puriforme Erscheinungsbild der Rhinorrhö spricht nicht systematisch für eine bakterielle 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 Antibiotikatherapie gerechtfertigt.

Besondere Warnhinweise in Bezug auf Pseudoephedrinhydrochlorid:

- Es ist wichtig, die Dosis, die empfohlene maximale Behandlungsdauer (5 Tage) und die Kontraindikationen zu beachten (siehe Abschnitt 4.8).
- Die Patienten sind darüber zu informieren, dass beim Auftreten von Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Übelkeit oder jeglichen neurologischen Anzeichen wie der Beginn oder die Verschlimmerung von Kopfschmerzen, die Behandlung abgebrochen werden muss.

Es liegen Berichte über akute systemische vasokonstriktive Ereignisse unter Pseudoephedrin vor. Wichtige Beispiele sind:

- Akutes Koronarsyndrom (ACS): Zu den Symptomen können plötzliche Brustschmerzen oder -beschwerden, ausstrahlende Brustschmerzen, Schwindel, Schwitzen und Atemnot in Ruhe gehören. Pseudoephedrin sollte sofort abgesetzt werden und bei Auftreten von ACS-Symptomen sollte ärztlicher Rat eingeholt 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 plötzliche 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.

- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS): Fälle von PRES und RCVS wurden bei Anwendung Pseudoephedrin-haltiger Arzneimittel 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.
- Risiken bei Missbrauch: Pseudoephedrin birgt das Risiko eines Missbrauchs. Erhöhte Dosen können letztendlich zu Toxizität führen. Die kontinuierliche Anwendung kann zu einer Toleranz führen, die das Risiko einer Überdosierung erhöht. Ein schnelles Absetzen kann zu Depressionen führen.

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

- Hypertonie, Herzerkrankung, Hyperthyreose, Psychose, Diabetes oder vergrößerte Prostata
- gleichzeitiger Anwendung von Migränetherapeutika, insbesondere von vasokonstriktorisches Mutterkornalkaloiden (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid)
- Mischkollagenosen - 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 bei Fieberschüben oder Überdosierung, vor. Diese Symptome wurden häufiger bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Es wird daher empfohlen:

- Die Anwendung von Dolorflu akut in Kombination mit Arzneimitteln, welche die Krampfschwelle herabsetzen können, z. B. Terpendervative, Clobutinol, atropinähnliche Substanzen und lokale Anästhetika, oder bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese, zu vermeiden.
- In jedem Fall die Dosierungsempfehlungen einzuhalten und die Patienten über die Risiken einer Überdosierung im Falle einer kombinierten Anwendung von Dolorflu akut 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.

Schwere Hautreaktionen:

Schwere Hautreaktionen wie akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP), kann in Einzelfällen bei Pseudoephedrin-haltigen Produkten auftreten.

Akute pustuläre Eruptionen treten in den ersten zwei Behandlungstagen auf, zusammen mit Fieber, kleinen, nicht-follikulären Pusteln, oder großflächig-ödematöses Erythem, hauptsächlich in Hautfalten, Unterleib und oberen Extremitäten.

Engmaschige Kontrolle der Patienten ist erforderlich.

Wenn Anzeichen und Symptome, wie Pyrexie, Erythem, oder kleine (generalisierte) Pusteln beobachtet werden, soll die Einnahme des Arzneimittels abgebrochen und ein Arzt konsultiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schwangeren Frauen soll dieses Arzneimittel während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.6).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Pseudoephedrinhydrochlorid

- Bei Patienten, die sich einem geplanten chirurgischen Eingriff unterziehen, bei dem flüchtige halogenierte Anästhetika angewendet werden, empfiehlt es sich die Behandlung mit Dolorflu akut mehrere Tage vor dem Eingriff aufgrund des Risikos einer akuten Hypertonie abubrechen (siehe Abschnitt 4.5).
- Die Anwendung von Pseudoephedrin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 vor allem bei Patienten auftreten, die an Bronchialasthma oder allergischen Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben. Das Arzneimittel darf bei Asthma nicht ohne vorherige Konsultation des Arztes eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Asthma in Kombination mit chronischer Rhinitis, chronischer Sinusitis und / oder Nasenpolypose haben ein höheres Risiko für allergische Manifestationen während der Verabreichung von Acetylsalicylsäure und/oder NSAR als die Rest der Bevölkerung.

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann zu einem akuten Asthmaanfall führen, insbesondere bei einigen Patienten, die gegen Acetylsalicylsäure oder andere NSAR allergisch sind (siehe Abschnitt 4.3).

NSAR hemmen die gefäßerweiternde Wirkung von Prostaglandinen in der Niere und können so durch eine Verringerung der glomerulären Filtrationsrate zu funktionellem Nierenversagen führen. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig.

Die Anwendung jeder Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen über einen längeren Zeitraum kann diese verschlimmern. Besteht diese Situation oder der Verdacht darauf, ist der Rat eines Arztes einzuholen und die Behandlung abzusetzen. Die Diagnose von Kopfschmerzen durch übermäßigen Arzneimittelgebrauch (Medication Overuse Headache – MOH) ist bei Patienten in Betracht zu ziehen, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen häufig oder täglich an Kopfschmerzen leiden.

Patienten mit Blutgerinnungsstörung haben vor Anwendung dieses Arzneimittels ihren Arzt zu konsultieren.

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 oder gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforation, auch mit letalem Ausgang, erhöht sich 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 die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für diejenigen, die eine Begleittherapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder anderen Arzneimitteln benötigen kann das Magen-Darm-Risiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Kombinationstherapie mit Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollte in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit anamnestisch bekannter gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, haben alle ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) – insbesondere zu Beginn der Behandlung – zu melden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutung erhöhen können wie 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 Dolorflu akut unverzüglich abzusetzen.

NSAR sind bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht anzuwenden, 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. ≤ 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 darf Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden und hohe Dosen (2400 mg/Tag) sind zu vermeiden.

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

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

Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen, von denen einige tödlich verlaufen sind, wurden während der NSAR-Therapie sehr selten berichtet, einschließlich follikulärer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für solche Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie am höchsten zu sein, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Bei ersten Anzeichen von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit sollten die Arzneimittel abgesetzt werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität durch einen Einfluss auf den Eisprung beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Maskierung der Symptome der zugrundeliegenden Infektionen

Dolorflu akut 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 Dolorflu akut 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, sodass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich ist. Ältere Patienten sind jedoch sorgfältig zu überwachen, da es bei ihnen häufiger zu NSAR-bedingten Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinalen Blutungen und Perforation, auch mit letalem Ausgang, kommen kann.
- 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 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. Bei dehydrierten Jugendlichen besteht das Risiko von Nierenfunktionsstörungen.
- Treten unter der Behandlung Sehstörungen auf, ist eine vollständige ophthalmologische Untersuchung durchzuführen.

Dolorflu akut enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bezogen auf das Vorhandensein von Pseudoephedrinhydrochlorid:

Kombination von Pseudoephedrin mit:	Mögliche Reaktion
Kontraindizierte Kombinationen	
Nicht selektive MAO-Hemmer (Iproniazid)	Paroxysmale Hypertonie und Hyperthermie, unter Umständen mit 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.
Sympathomimetische Alpha-Agonisten (oral und/oder nasal verabreicht):	Risiko einer Gefäßverengung und/oder einer akuten hypertensiven Episode.

Nicht empfohlene Kombinationen	
Selektive-reversible Hemmer der Monoaminoxidase A (RIMA), Linezolid, Methylenblau, dopaminerge Mutterkornalkaloide, vasokonstriktorisch wirksame Mutterkornalkaloide	Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiver Krisen.
Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen bei der Verwendung erfordern:	
Flüchtige halogenierte Anästhetika	Perioperative akute Hypertonie. Bei geplanten Eingriffen ist die Behandlung mit Dolorflu akut einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.
Guanethidin, Reserpin und Methyldopa	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.

Bezogen auf das Vorhandensein von Ibuprofen:

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktion
Andere NSAR, u. a. 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 Dolorflu akut mit Digoxin-haltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle des Digoxin-Serumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal für 4 - 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Kortikosteroide	Kortikosteroide 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).
Niedrig dosierte 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 Thrombozyten-aggregation 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). Erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund der aggressiven gerinnungshemmenden Wirkung der NSAR auf die gastroduodenale Schleimhaut. Lässt sich eine solche Kombination nicht vermeiden, wird eine strenge klinische und biologische Überwachung für notwendig erachtet.
Phenytoin	Die gleichzeitige Anwendung von Dolorflu akut mit Phenytoin kann zu erhöhten Blutspiegeln von Phenytoin führen. Eine Kontrolle des Phenytoin-Serumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal für 4 – 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Lithium	Die gleichzeitige Anwendung von Dolorflu akut und Lithium-Präparaten kann zu erhöhten Blutspiegeln von Lithium führen. Eine Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal für 4 - 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, Betarezeptoren-Blocker 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, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin II-Antagonisten und Cyclooxygenasehemmern zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches üblicherweise reversibel ist. Daher ist diese Kombination mit Vorsicht zu verabreichen, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten haben auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten, und die Nierenfunktion ist sowohl zu Beginn der

	kombinierten Behandlung als auch anschließend in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.
Methotrexat, angewendet in Dosierungen unter 20 mg/Woche	Erhöhte Toxizität, insbesondere hämatologische Toxizität von Methotrexat (verringerte renale Clearance von Methotrexat durch die entzündungshemmenden Wirkstoffe). In den ersten Wochen einer solchen Kombinationstherapie sollte wöchentlich ein vollständiges Blutbild durchgeführt werden. Die Überwachung des Patienten sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion (auch bei leichter) sowie bei älteren Menschen verstärkt werden.
Kaliumsparende Diuretika	Die gleichzeitige Gabe von Dolorflu akut und Kaliumsalz, kaliumsparenden Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern, Angiotensin-II-Hemmern, NSAR, Heparinen (niedermolekulare Heparine oder unfractionierte Heparine), Ciclosporin, Tacrolimus und Trimethoprim kann zu einer Hyperkaliämie führen (die Kontrolle des Kalium-Serumspiegels wird empfohlen). Das Auftreten von Hyperkaliämie kann mit gleichzeitigen Risikofaktoren für Hyperkaliämie zusammenhängen.
Methotrexat, angewendet in Dosierungen über 20 mg/Woche	Die Anwendung von Dolorflu akut innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Verabreichung von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat führen und dessen toxische Wirkungen verstärken. Erhöhte Toxizität, insbesondere hämatologische Toxizität von Methotrexat (Verringerung der renalen Clearance von Methotrexat durch NSAR).
Ciclosporin	Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung von Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden. Die Nierenfunktion sollte zu Beginn der Behandlung mit NSAR überwacht werden.
Tacrolimus	Das nephrotoxische Risiko wird erhöht, wenn beide Arzneimittel gemeinsam verabreicht werden, besonders bei älteren Personen. Die Nierenfunktion sollte zu Beginn der Behandlung mit NSAR überwacht werden.
Pemetrexed (Patienten mit normaler Nierenfunktion)	Erhöhtes Risiko einer Pemetrexed-Toxizität (NSAIDs verringern die renale Clearance). Biologische Überwachung der Nierenfunktion.

Tenofovir	Erhöhtes Risiko einer Tenofovir-bedingten Nephrotoxizität durch die NSAR. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.
Zidovudin	Es liegen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatoeme 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 Konvulsionsrisiko erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolone einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Krämpfe zu bekommen.
Kurative Dosen von Heparinen (niedermolekulare oder unfractionierte Heparine) oder bei älteren Menschen, <i>Ginkgo biloba</i>	Erhöhtes Blutungsrisiko (Hemmung der Thrombozytenfunktion und aggressive Wirkung der NSAR auf die gastro-duodenale Schleimhaut). Wenn eine solche Kombination nicht vermieden werden kann, wird eine strenge klinische Überwachung für notwendig erachtet.
Pemetrexed (Patienten mit schwacher bis mittlerer Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance zwischen 45 ml/min und 80 ml/min)	Erhöhtes Risiko einer Pemetrexed-Toxizität (NSAR reduzieren die renale Clearance).
Zu berücksichtigende Kombinationen	
Betablocker (außer Esmolol)	Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Hemmung der gefäßerweiternden Prostaglandine durch die NSAR).
Heparine in prophylaktischer Dosierung (außer bei älteren Menschen)	Erhöhtes Blutungsrisiko.
Deferasirox	Erhöhtes Risiko für Geschwüre und gastrointestinale Blutungen.
Glucocorticoide (außer Hydrocortison als Ersatzbehandlung)	Erhöhtes Risiko für Geschwüre und gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Ibuprofen/Pseudoephedrinhydrochlorid bei schwangeren Frauen vor.

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 ungünstige Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung haben.

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

Bei Tieren konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Abgängen vor und nach der Implantation sowie zu erhöhter embryo-fetaler Sterblichkeit führt. Außerdem wurden bei Tieren, denen während der Organbildung ein Prostaglandinsynthese-Hemmer verabreicht wurde, erhöhte Inzidenzraten verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beobachtet.

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 arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Somit darf Ibuprofen während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft nur gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Wird Ibuprofen von einer Frau angewendet, die versucht, schwanger zu werden, oder sich im ersten oder zweiten Trimester der Schwangerschaft befindet, muss die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Ibuprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche muss 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 Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer **beim Feten** folgendes bewirken:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörungen (siehe oben) bis hin zur Niereninsuffizienz mit Oligohydramnion

bei Mutter und Kind, während der Spätschwangerschaft, folgendes bewirken:

- eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit, eine aggregationshemmende Wirkung, die schon bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann
- eine Hemmung der Uteruskontraktionen, dadurch verzögerte oder verlängerte Wehentätigkeit

Folglich ist die Anwendung dieses Arzneimittels im dritten Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert, und darf im ersten und zweiten Trimester nur erfolgen, falls dies unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Während der Stillzeit zu ergreifende Maßnahmen ergeben sich aus der Pseudoephedrinhydrochlorid-Komponente des Arzneimittels, da Pseudoephedrinhydrochlorid in die Muttermilch ausgeschieden wird. In Anbetracht der potentiellen kardiovaskulären und

neurologischen Wirkungen von Vasokonstriktoren ist die Einnahme dieses Arzneimittels während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Es liegen Hinweise darauf vor, dass Arzneimittel, welche die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dieser Effekt ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Dolorflu akut 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, dürfen nicht Autofahren und keine Maschinen bedienen. Bei Einzelgabe oder einer Kurzzeitanwendung dieses Arzneimittels sind normalerweise keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ibuprofen sind gastrointestinaler Art. 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, 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, schweres Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe
- (c) unterschiedliche Hauterkrankungen, wie verschiedene Hautausschläge, Pruritis, Urtikaria, Purpura, Angioödem sowie, seltener, exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich epidermaler Nekolyse und Erythema multiforme).

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (wie systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenosen) wurden während der Behandlung mit Ibuprofen in einigen Fällen Symptome einer aseptischen Meningitis wie Nackensteife, Kopfschmerzen, Nausea, 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 (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 rezeptpflichtigen Dosierungen in der Kurzzeitanwendung aufgetreten sind. Bei der Behandlung chronischer Erkrankungen können unter Langzeitbehandlung zusätzliche Nebenwirkungen auftreten.

Die Patienten sind darüber zu informieren, dass sie die Einnahme von Dolorflu akut sofort abbrechen müssen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben haben, wenn sie schwere Nebenwirkungen feststellen.

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach Organsystemklassen und Häufigkeit angeführt.

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	Nicht bekannt	aseptische Meningitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Ibuprofen	Nicht bekannt	Hämolytische Anämie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Ibuprofen	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Ibuprofen und Pseudoephedrin hydrochlorid	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden möglichen Anzeichen: Gesichtssödem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Psychotische Reaktionen, Depression
	Ibuprofen und Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Nervosität
	Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Agitiertheit, Halluzinationen, Angst, Verhaltensstörungen, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit oder Müdigkeit

	Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Hämorrhagischer Schlaganfall (in seltenen Fällen ist ein hämorrhagischer Schlaganfall bei Patienten aufgetreten, die Pseudoephedrinhydrochlorid enthaltende Arzneimittel angewendet haben. Solche Schlaganfälle sind insbesondere bei Überdosierung, Missbrauch und/oder bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren aufgetreten), ischämischer Schlaganfall, Krampfanfall, Kopfschmerzen (insbesondere bei Kindern nach Verabreichung von gefäßverengenden Arzneimitteln) Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4) Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Ibuprofen	Nicht bekannt	Sehstörungen
	Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Ischämische Optikusneuropathie, Engwinkelglaukom (akute Episode)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ibuprofen	Selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
	Ibuprofen	Nicht bekannt	Angina pectoris, Kounis-Syndrom
	Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmie, Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie
	Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Ibuprofen	Nicht bekannt	Verschlimmerung von Asthma oder Überempfindlichkeitsreaktion mit Bronchospasmus, Dyspnoe, Asthma - akute Episode, bei einigen Patienten kann dies auf eine Acetylsalicylsäure- oder NSAID-Allergie zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 4.3).
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	Gastrointestinale Motilitätsstörung, 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
	Pseudoephedrin hydrochlorid	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 Unterhautgewebes	Ibuprofen	Gelegentlich	Verschiedene Hautausschläge (Hauteruption, Ausschlag, Purpura, Pruritus, Urtikaria)
	Ibuprofen	Sehr selten	Bullöse Exantheme wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie, schwere Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen bei Varizellen-Infektion
	Ibuprofen	Nicht bekannt	Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Photosensitivitätsreaktionen, Angioödem, Erythema multiforme
	Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrosis, schwere Hautreaktionen inklusive akuter generalisierter exanthemischer Pustolosis (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ibuprofen	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurespiegel im Blut
	Ibuprofen	Sehr selten	Erhöhtes Serum-Kreatinin, Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, Nierenversagen, Oligurie, akute Niereninsuffizienz
	Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Miktionsbeschwerden (Dysurie, Harnverhalt, insbesondere bei Patienten mit urethroprostatischen Störungen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Pseudoephedrin hydrochlorid	Nicht bekannt	Erektionsstörungen

Untersuchungen	Ibuprofen	Nicht bekannt	Erhöhte Transaminasen (temporär)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ibuprofen	Nicht bekannt	Ödeme

* Fieber, Überdosierung oder die kombinierte Anwendung mit einem Arzneimittel, das die Anfallsschwelle senken oder zu einer Überdosierung führen kann, wurden häufig festgestellt und scheinen prädisponierend für das Auftreten solcher Wirkungen zu sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Die oben genannten gastrointestinalen Wirkungen treten häufiger auf, wenn die verwendete Dosis hoch ist und wenn die Behandlung über einen längeren Zeitraum erfolgt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

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, Schlaganfall

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

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

Schläfrigkeit, Nystagmus, Tinnitus, Hypotonie, metabolische Azidose, Bewusstlosigkeit

Therapeutische Maßnahmen

Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

Der Patient sollte sofort in eine Krankenhausabteilung gebracht werden. Das verschluckte Arzneimittel sollte rasch durch Magenspülung entfernt werden. Die Verabreichung von

Aktivkohle ist zu erwägen, sofern sich der Patient nicht länger als eine Stunde nach der Einnahme einer potentiell toxischen Menge vorstellt.
Elektrolyte sind zu kontrollieren und ein EKG durchzuführen. Bei kardiovaskulärer Instabilität und/oder symptomatischer Störung des Elektrolythaushalts ist eine symptomatische Behandlung einzuleiten. Bei schweren Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Husten- und Erkältungsmittel, andere Zubereitungen gegen Erkältungskrankheiten; Nasale Dekongestiva zur systemischen Anwendung, Sympathomimetika, Pseudoephedrin-Kombinationen.
ATC-Code: R05X; R01BA52

Pseudoephedrinhydrochlorid ist ein Sympathomimetikum, das bei systemischer Verabreichung zum Anschwellen der Nasenschleimhaut führt.

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.

Dolorflu akut 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 ($C_{\max}$ $17 \pm 3,5$ µg/ml bei einer 200 mg-Dosis und $30,3 \pm 4,7$ µg/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 LD₅₀-Werte für die Kombination von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid in Studien zur akuten oralen Toxizität betrugen 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.

Bei entsprechenden Ames-Tests wurde keine Mutagenität von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid/Ibuprofen in Kombination beobachtet.

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen im Tierversuch zeigte sich 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 erwies sich Pseudoephedrinhydrochlorid bei der Ratte als fetotoxisch (vermindertes Fetusgewicht und verzögerte Ossifikation). Es wurden keine Fertilitätsstudien oder peri-postnatale Studien für Pseudoephedrinhydrochlorid durchgeführt.

In veröffentlichten Studien zur Reproduktionstoxizität hemmte Ibuprofen die Ovulation bei Kaninchen und beeinträchtigte die Implantation bei einer Reihe von Tierarten (Kaninchen, Ratte und Maus). Studien an Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten vermehrt Missbildungen (z. B. Ventrikelseptumdefekte) auf.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

mikrokristalline Cellulose
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Maisstärke
Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Talkum
Titandioxid (E171)
Gelbes Eisenoxid (E172)

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

Filmtabletten sind abgepackt in kindersicheren PVC/PVDC/Aluminiumfolien-Blisterpackungen in einem Umkarton.

Packungsgrößen: 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

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 136793

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.02.2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.11.2020

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig; R 61, R 95, W 12.