

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BoxaGrippal Erkältungstabletten 200 mg/30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephedrinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 84 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, runde Filmtabletten mit 11 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der Schleimhautschwellung von Nase und Nebenhöhlen (Rhinosinusitis) verbunden mit Kopfschmerzen, Fieber und erkältungsbedingten Schmerzen.

BoxaGrippal Erkältungstabletten werden 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), im Bedarfsfall alle 6 Stunden.

Bei stärker ausgeprägten Symptomen können 2 Filmtabletten (entsprechend 400 mg Ibuprofen und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) eingenommen werden, im Bedarfsfall alle 6 Stunden bis zu einer Tageshöchstdosis von 6 Filmtabletten (entsprechend 1 200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid).

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

Die maximale Dauer der Anwendung beträgt 5 Tage.

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

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

Patienten mit Nieren- oder Leberversagen

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leber- oder Nierenversagen wurde nicht nachgewiesen und es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine angemessene Dosierungsempfehlung abzugeben. BoxaGrippal Erkältungstabletten darf bei diesen Patienten nicht oder nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

BoxaGrippal Erkältungstabletten sollten bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Falls Jugendliche dieses Arzneimittel länger als 3 Tage anwenden müssen oder sich die Symptome nach 3 Tagen verstärken, muss ein Arzt aufgesucht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Allergien oder Asthma in der Anamnese, ausgelöst durch Ibuprofen oder vergleichbare Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs);
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer entzündungshemmenden Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs);
- bestehende oder wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzerationen oder Blutungen);
- zerebrovaskuläre oder andere Blutungen;
- ungeklärte Störungen der Hämatopoiese;
- schwere Leberinsuffizienz;
- schwere akute oder chronische Nieren-erkrankung/Niereninsuffizienz;
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- schwere Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie;
- schwere koronare Herzerkrankung
- Tachyarrhythmie;
- Hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese oder Risikofaktoren, die das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls aufgrund der alpha-mimetischen Wirkung des Vasokonstriktors erhöhen können – wie z.B. die gleichzeitige Anwendung von Vasokonstriktoren (einschließlich Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Ergotamin, Dihydroergotamin) oder jegliche andere abschwellende Mittel, die oral oder nasal zur Abschwellung der Nasenschleimhäute angewendet werden (einschließlich Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin)
- Hyperthyreose;
- Risiko eines Engwinkelglaukoms;

Risiko der Harnretention aufgrund von urethroprostatischen Beschwerden; Prostatahyperplasie und/oder Blasenfunktionsstörung;

- Krampfanfälle in der Anamnese;
- systemischer Lupus erythematodes;
- Kombination mit anderen oral oder nasal angewendeten vasokonstriktorisch wirksamen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit nichtselektiven Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung von MAO-Hemmern innerhalb der letzten zwei Wochen (siehe Abschnitt 4.5);
- Patienten mit starker Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme);
- drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Schwere Hautreaktionen

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

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid

Die Behandlung muss abgebrochen werden beim Auftreten von:

- Hypertonie,
- Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien,
- Übelkeit, oder jeglichen neurologischen Anzeichen (wie der Beginn oder die Verschlimmerung von Kopfschmerzen).

Bei folgenden Patientengruppen ist Vorsicht geboten:

- Patienten mit Herzrhythmusstörungen
- Patienten mit Bluthochdruck
- Patienten, die mit Digitalis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Myokardinfarkt, Diabetes mellitus oder positivem Bronchospasmus in der Anamnese

Gastrointestinal and urogenital effects

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stenosierendem Magengeschwür, Pyloroduodenal- und Gebärmutterhalsobstruktion sowie Blasenhalsobstruktion.

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.

BoxaGrippal Erkältungstabletten sollten nur auf ärztlichen Rat angewendet werden bei Patienten mit:

- Hypertonie
- Herzkrankheit
- Schlaganfall
- Hyperthyreose
- Psychose
- Diabetes

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Stimulationen des zentralen Nervensystems mit Krämpfen oder Herz-Kreislauf-Versagen bei gleichzeitigem Blutdruckabfall können durch sympathomimetische Amine ausgelöst werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Sympathomimetika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Dazu gehören:

- Dekongestiva
- Anorektika oder Psychostimulanzien vom Amphetamintyp
- Arzneimittel, die den Blutdruck senken (Antihypertensiva)
- trizyklische Antidepressiva und andere Antihistaminika

Gleichzeitiger Anwendung von Methylphenidat oder Migränetherapeutika, insbesondere vasokonstriktorischen Mutterkornalkaloiden (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid) (siehe Abschnitt 4.5).

Neurologische und psychiatrische Symptome sowie ein unregelmäßiger Herzschlag sind nach der systemischen Anwendung von Vasokonstriktoren berichtet worden, insbesondere bei einer Überdosierung (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

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

Fälle von PRES und RCVS wurden bei der Anwendung pseudoephedinhaltiger Arzneimittel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko ist bei Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder mit schwerer akuter oder chronischer Nierenkrankung/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, Ver-

wirrheit, Krampfanfälle und/oder Sehstörungen. Die meisten gemeldeten Fälle von PRES und RCVS verschwanden nach Absetzen und entsprechender Behandlung.

Risiken des Missbrauchs

Pseudoephedrin birgt ein Missbrauchsrisiko. Erhöhte Dosen können auf Dauer zu Toxizität führen. Die kontinuierliche Anwendung kann zu einer Toleranz führen, die das Risiko einer Überdosierung erhöht. Ein schnelles Absetzen kann zu Depressionen führen

Ältere Patienten können empfindlicher im Hinblick auf zentralnervöse Effekte reagieren.

Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid

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

Störungen serologischer Untersuchungen

Pseudoephedrinhydrochlorid kann die Aufnahme von Iobenguano-L-131 in neuroendokrinen Tumoren vermindern und dadurch die Ergebnisse einer Szintigraphie beeinträchtigen.

Die Behandlung mit Pseudoephedrin muss mindestens 48 Stunden vor Hauttests abgebrochen werden, da Antihistaminika sonst positive Reaktionen auf den Hauttest verhindern oder abschwächen können

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Ibuprofen

Patienten mit Asthma und gleichzeitig bestehender chronischer Rhinitis, chronischer Sinusitis und/oder Nasenpolypen weisen ein höheres Risiko für allergische Reaktionen während der Anwendung von Acetylsalicylsäure und/oder anderen NSAIDs auf. Diese können als Quincke-Ödem oder Urtikaria auftreten. Die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten kann einen akuten Asthmaanfall auslösen, insbesondere bei Patienten, die auf Acetylsalicylsäure oder andere NSAIDs allergisch reagieren (siehe Abschnitt 4.3).

Gastrointestinale Wirkungen

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

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, erhöht sich mit steigender NSAID-Dosis bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese (insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation [siehe Abschnitt 4.3]), und bei Patienten über 60 Jahre. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende

Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

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

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

Im Falle von gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen ist die Behandlung mit BoxaGrippal Erkältungstabletten sofort abzusetzen. NSAIDs sollten bei Patienten mit gastrointestinalem Erkrankungen in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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 (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. \leq 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.

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

Fälle von Kounis-Syndrom wurden bei Patienten, die mit Ibuprofen-haltigen Produkten wie BoxaGrippal Erkältungstabletten 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 auftreten und potenziell zu einem Myokardinfarkt führen kann.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrose (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Ibuprofen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb des ersten Monats auf.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hinweisen, sollte Ibuprofen unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

BoxaGrippal Erkältungstabletten können 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 BoxaGrippal Erkältungstabletten zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion angewendet werden, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Es ist ratsam, die Verwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten bei Varizellen zu vermeiden.

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels müssen Patienten ihren Arzt konsultieren, im Falle von:

- SLE und Mischkollagenose: Systemischer Lupus erythematoses und Mischkollagenose – erhöhtes Risiko für aseptische Meningitis oder Hepatitis (siehe Abschnitt 4.8).
- angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrie).

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Einnahme/Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten muss die Therapie abgebrochen werden.

Medizinisch notwendige Maßnahmen müssen entsprechend den Symptomen vom medizinischen Fachpersonal eingeleitet werden.

Fixes Arzneimittlexanthem

Im Zusammenhang mit Ibuprofen wurde von Fällen des Fixen Arzneimittlexanthems (FAEs) berichtet. Ibuprofen sollte bei

Patienten mit einem Ibuprofen-bedingten FAE in der Vorgeschichte nicht wieder angewendet werden. Eine potenzielle Kreuzreakтивität kann mit anderen NSAIDs auftreten.

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Es wurde über Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) im Zusammenhang mit einer *TM*-Behandlung berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von schwerwiegenden Hautmanifestationen informiert und engmaschig überwacht werden. Die Behandlung sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Hautüberempfindlichkeit abgebrochen werden.

Ibuprofen, der Wirkstoff von BoxaGrippal Erkältungstabletten, kann vorübergehend die Funktion der Blutplättchen hemmen (Thrombozytenaggregation). Daher sind Patienten mit Thrombozytenstörungen sorgfältig zu überwachen.

Bei längerer Behandlung mit Ibuprofen müssen die Leber- und Nierenparameter sowie das Blutbild regelmäßig überprüft werden.

Längerer Gebrauch jeglicher Art von Analgetika bei Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Wenn diese Situation auftritt oder vermutet wird, ist medizinischer Rat einzuholen und die Behandlung abzubrechen. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Anwendung von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen häufige oder tägliche Kopfschmerzen haben.

Generell kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko einer Niereninsuffizienz (analgetische Nephropathie) führen. Dieses Risiko kann bei körperlicher Belastung in Verbindung mit Salzverlust und Dehydrierung erhöht sein. Daher sollte es vermieden werden.

Bei Anwendung von NSAIDs können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Ibuprofen

- Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Ibuprofen wird durch das Alter nicht verändert, daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht notwendig. Ältere Patienten sollten jedoch sorgfältig überwacht werden, da es bei ihnen häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, infolge einer NSAID-Therapie kommt.
- Vorsicht und besondere Überwachung sind notwendig, wenn Ibuprofen von Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (wie z.B. peptische Ulzerationen, Hiatushernie oder

gastrointestinale Blutungen) und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) angewendet wird.

- Zu Beginn der Behandlung ist eine engmaschige Überwachung der Harnproduktion sowie der Nierenfunktion bei Patienten erforderlich, die an Herzinsuffizienz oder chronischen Leber- und Nierenfunktionsstörungen leiden; ferner auch bei Patienten, die Diuretika einnehmen oder infolge eines größeren chirurgischen Eingriffes an einer Hypovolämie leiden, sowie speziell bei älteren Patienten.
- Bei dehydrierten Jugendlichen besteht die Gefahr einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

- Im Falle des Auftretens von Sehstörungen während der Behandlung sollte eine vollständige ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden.

Wenn die Symptome länger anhalten oder sich verschlimmern, sollte dem Patienten geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.

Die Anwendung des Arzneimittels BoxaGrippal Erkältungstabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

BoxaGrippal Erkältungstabletten enthalten

Lactose

BoxaGrippal Erkältungstabletten enthalten 84 mg Lactose-Monohydrat (bis zu 504 mg in der empfohlenen Tageshöchstdosis). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten BoxaGrippal Erkältungstabletten nicht einnehmen.

BoxaGrippal Erkältungstabletten enthalten

Natrium

BoxaGrippal Erkältungstabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft sollte die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten vermieden werden. Wenn ein Arzt die Behandlung für notwendig hält, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten während des dritten Trimenons ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pseudoephedrinhydrochlorid

Es liegen weitergehende Erfahrungen zur Anwendung von Pseudoephedrin in der Schwangerschaft vor, aber die Qualität der Daten ist oft nicht ausreichend und die Ergebnisse sind widersprüchlich. Während das Gesamtrisiko für Fehlbildungen nicht erhöht war, wurde in mindestens einer Fall-

Gleichzeitige Anwendung von Pseudoephedrinhydrochlorid mit:	Mögliche Reaktion:
Nichtselektive MAO-Hemmer	Paroxysmale Hypertonie oder Hyperthermie mit möglicherweise tödlichem Ausgang. Bedingt durch die lange Wirkung von MAO-Hemmern kann diese Wechselwirkung innerhalb eines 14-tägigen Zeitraumes nach Absetzen des MAO-Hemmers auftreten. Daher ist die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten zusammen mit MAO-Hemmern bzw. bei Behandlung mit MAO-Hemmern in den vorangegangenen zwei Wochen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sympathomimetika oder Vasokonstriktoren (Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid, Dihydroergotamin, Ergotamin und Methylergometrin (dopaminerger Vasokonstriktoren)):	Kann additive kardiovaskuläre Wirkungen haben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Flüchtige halogenierte Anästhetika	Perioperative akute Hypertonie. Im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffes wird empfohlen, BoxaGrippal Erkältungstabletten einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.
Antihypertensiva, wie Betablocker (siehe Abschnitt 4.3), Bretyliumtosylat, Bethanidin, Guanethidin, Mecamylamin, Reserpin, Debrisoquine, Methyldopa, Alpha-Blocker und Veratrumalkaloide die die Aktivität des Sympathikus beeinflussen	Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Antihypertensiva. Das Risiko für Bluthochdruck und andere kardiovaskuläre Nebenwirkungen kann erhöht sein.
Trizyklische Antidepressiva	Die Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid kann vermindert oder verstärkt werden.
Antihypertensiva, die die Aktivität des Sympathikus beeinflussen	Verminderung der antihypertensiven Wirkung der Antihypertensiva
Antazida	erhöhen die Absorptionsrate von Pseudoephedrin
Kaolin	verringert die Absorptionsrate von Pseudoephedrin
Antihistaminika, Alkohol und Beruhigungsmittel	Pseudoephedrin kann die sedierende Wirkung verstärken

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktion:
Andere NSAIDs (einschließlich Salicylaten)	Die gleichzeitige Anwendung verschiedener NSAIDs kann das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen durch einen synergistischen Effekt erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAIDs ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Digoxin	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten und digoxinhaltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle von Digoxin-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Corticosteroide	Diese können das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, erhöhen (gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen) (siehe Abschnitt 4.4).
Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Acetylsalicylsäure (niedrig dosiert)	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig angewendet 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).
Antikoagulanzien (z. B. Warfarin, Ticlopidin, Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab, Iloprost)	NSAIDs wie Ibuprofen können die Wirkung von Antikoagulanzien verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten und Phenytoin kann zu erhöhten Blutspiegeln von Phenytoin führen. Eine Kontrolle von Phenytoin-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Lithium	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten und Lithium kann zu erhöhten Blutspiegeln von Lithium führen. Eine Kontrolle von Lithium-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Probenecid und Sulfinpyrazon	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.

Fortsetzung Tabelle

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktion:
Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	NSAIDs können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit einem Cyclooxygenasehemmer zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches üblicherweise reversibel ist. Daher sollte diese Kombination, insbesondere bei Älteren, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten auf eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme achten, und die Nierenfunktion sollte – sowohl zu Beginn der kombinierten Behandlung als auch in regelmäßigen Abständen danach – überwacht werden.
Kaliumsparende Diuretika	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten und kaliumsparenden Diuretika kann zu Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle der Kalium-Serumspiegel wird empfohlen).
Methotrexat	Die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten innerhalb von 24 Stunden vor oder nach einer Anwendung von Methotrexat kann zu erhöhten Konzentrationen von Methotrexat führen und dessen toxische Wirkungen verstärken.
Ciclosporin	Das Risiko nierenschädigender Wirkungen von Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Anwendung einiger NSAIDs erhöht. Dieser Effekt kann auch für die Kombination von Ibuprofen und Ciclosporin nicht ausgeschlossen werden.
Tacrolimus	Das nephrotoxische Risiko wird erhöht, wenn beide Arzneimittel gemeinsam angewendet werden.
Zidovudin	Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrose und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden.
Sulfonylharnstoffe	Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen NSAIDs und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bislang nicht beschrieben wurden, wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Kontrolle der Blutzuckerwerte als Vorsichtsmaßnahme empfohlen.
Chinolon-Antibiotika	Daten aus Tierstudien deuten darauf hin, dass NSAIDs das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Patienten, die NSAIDs und Chinolon-Antibiotika einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Krampfanfälle zu bekommen.
Heparine, <i>Ginkgo biloba</i>	Erhöhtes Blutungsrisiko
CYP2C9-Inhibitoren	Eine gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um annähernd 80 bis 100 % erhöhte S(+)-Ibuprofen-Exposition gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn starke CYP2C9-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden, insbesondere wenn hochdosiertes Ibuprofen (2 400 mg/Tag) entweder mit Voriconazol oder mit Fluconazol verabreicht wird.
Mifepriston	NSAIDs sollten 8–12 Tage nach der Verabreichung von Mifepriston nicht angewendet werden, da NSAIDs die Wirkung von Mifepriston verringern können.

Kontroll-Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gastroschisis und Pseudoephedrin festgestellt. In einigen anderen Fall-Kontroll-Studien wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko festgestellt, jedoch wurde keine Signifikanz erreicht.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pseudoephedrin verringert den Blutfluss in der Gebärmutter während der Schwangerschaft.

Daher sollte die Anwendung von Pseudoephedrin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Ibuprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthetehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter 1 % bis auf etwa 1,5 %. Es

wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthetehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantären Verlust und zu embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthetehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Somit sollten BoxaGrippal Erkältungstabletten während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gege-

ben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn BoxaGrippal Erkältungstabletten bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehr tägigen Einnahme von BoxaGrippal Erkältungstabletten ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. BoxaGrippal Erkältungstabletten sollten abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthetehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
 - die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

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

Daher sind BoxaGrippal Erkältungstabletten im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Pseudoephedrinhydrochlorid geht in die Muttermilch über.

Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nachteilige Folgen für den Säugling sind daher unwahrscheinlich.

BoxaGrippal Erkältungstabletten wird für stillende Frauen nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Patientin überwiegt nach Einschätzung des Arztes das mögliche Risiko für den Säugling.

Fertilität

Es liegt eine eingeschränkte Evidenz vor, dass Arzneistoffe, 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

Auch bei bestimmungsgemäßer Verwendung kann BoxaGrippal Erkältungstabletten das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, oder zum Bedienen von Maschinen, beeinträchtigt wird.

Patienten, bei denen Schwindel, Halluzinationen, unaewöhnliche Kopfschmerzen und

Sehstörungen auftreten, sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Nach Anwendung von Ibuprofen sind Überempfindlichkeitsreaktionen folgender Art berichtet worden:

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

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

Im Zusammenhang mit einer NSAID-Therapie 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 (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgende Liste mit Nebenwirkungen bezieht sich auf solche Nebenwirkungen, wie

sie bei Gabe von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid in nicht verschreibungspflichtigen Dosierungen in der Kurzzeitwendung berichtet wurden. Während der Behandlung von chronischen Erkrankungen im Rahmen einer Langzeitbehandlung kann es zu weiteren Nebenwirkungen kommen.

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

Die Nebenwirkungen, bei denen ein (zumindest möglicher) Zusammenhang mit der Behandlung vermutet wird, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

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 Pseudoephedrinhydro-

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Exazerbation infektiöser Entzündungen (z. B. nekrotisierende Fasziitis), aseptische Meningitis (Nackensteife, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Fieber oder Desorientiertheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen [SLE, Mischkollagenosen])
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)
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Ibuprofen	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen; diese können sich als Gesichtsödem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock äußern
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Es kann zu einer Kreuzempfindlichkeit mit anderen Sympathomimetika kommen.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Psychotische Reaktionen, Depression
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Unruhe, Halluzinationen, Ängstlichkeit, Nervosität, manische Symptome wie Schlaflosigkeit, gehobene oder gereizte Stimmung, aufgeblähte Selbstachtung, erhöhte Aktivität oder Unruhe, Gedankenrasen, schnelles Sprechen und Ablenkbarkeit

Fortsetzung auf Seite 7

014667-69969-101



Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen des Nervensystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Unruhe, Reizbarkeit oder Müdigkeit
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Schlaganfall, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Krampfanfälle, Somnolenz, Tremor, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4), reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Ibuprofen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Gelegentlich	trockene Augen, verschwommenes Sehen
		Nicht bekannt	Ischämische Optikusneuropathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ibuprofen	Selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
		Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Selten	supraventrikuläre Extrasystolen
		Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie, Myokardinfarkt/ Myokardischämie
Gefäßerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie, Vaskulitis
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ibuprofen	Häufig	Dyspepsie, Pyrosis, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Flatulenz, Diarröh, Obstipation, leichter gastrointestinaler Blutverlust, der in seltenen Fällen eine Anämie zur Folge haben kann
	Ibuprofen	Gelegentlich	Ulcus ventriculi mit Blutungen und/oder Perforation, Gastritis, ulzeröse Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4)
	Ibuprofen	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strukturen
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Mundtrockenheit, Nausea, Erbrechen, verminderter Appetit, ischämische Kolitis
Leber- und Gallen-erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden (insbesondere bei der Langzeittherapie), Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ibuprofen	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge
	Ibuprofen	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Aloperie, schwere Hautinfektionen, Weichteilkomplikationen während einer Varicelleninfektion
	Ibuprofen	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Lichtempfindlichkeitsreaktion, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Fixes Arzneimittelexanthem (FAE)
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Schwere Hautreaktionen, einschließlich einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP), Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ibuprofen	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut
	Ibuprofen	Sehr selten	Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Dysurie, Harnretention bei Männern mit Prostatahypertrophie, Glykosurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Selten	Exazerbation von Asthma oder Überempfindlichkeitsreaktion mit Bronchospasmus
		Nicht bekannt	Ermüdung, Durst, Schmerzen im Brustbereich, Asthenie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Atemnot

chlorid 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 Nebenwirkungen können folgende Symptome auftreten: Hypertensive Krisen, Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche und Muskelverspannungen, Euphorie, Erregungszustände, Durst, Brustschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Ataxie, verschwommenes Sehen, Hypotonie

Symptome, bedingt durch das Vorliegen von Ibuprofen (zusätzlich zu den oben genannten, als unerwünschte Wirkungen aufgeführten gastrointestinalen und neurologischen Symptomen)

Schläfrigkeit, Nystagmus, Tinnitus, Hypotonie, Bewusstlosigkeit. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann es zu einer metabolischen Azidose und einer Verlängerung der Prothrombinzeit/INR kommen, wahrscheinlich aufgrund einer Beeinträchtigung der Wirkung der zirkulierenden Gerinnungsfaktoren

ren. Akutes Nierenversagen und Leberschäden können auftreten. Bei Asthmakern ist eine Exazerbation des Asthmas möglich.

Bei längerer Einnahme von höheren als den empfohlenen Dosen oder bei Überdosierung können renale tubuläre Azidose und Hypokaliämie die Folge sein.

Therapiemaßnahmen

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Liegt die Einnahme nicht länger als eine Stunde zurück, sollte dem Patienten Aktivkohle verabreicht werden. In schweren Fällen kann ebenso eine Magenspülung oder Dialyse in Betracht gezogen werden.

Elektrolyte sollten kontrolliert und ein EKG durchgeführt werden. Im Falle von kardiovaskulärer Instabilität und/oder symptomatischer Elektrolyt-Verschiebung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Bei häufigeren oder länger anhaltenden zerebralen Anfällen sollte intravenös Diazepam oder Lorazepam verabreicht werden. Bei Asthma sind Bronchodilatatoren zu verabreichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Zubereitungen gegen Erkältungskrankheiten, ATC-Code: R05X

Wirkmechanismus

Pseudoephedrinhydrochlorid gehört zur Wirkstoffgruppe der Sympathomimetika und wirkt bei systemischer Anwendung als nasales Dekongestivum.

Ibuprofen ist ein NSAID und gehört zur Gruppe der Propionsäuren. Es handelt sich um ein Derivat der Arylcarboxylsäure, welches eine analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Wirkung sowie eine kurzfristige inhibierende Wirkung auf die Blutplättchenfunktion besitzt. Diese Eigenschaften sind auf dessen Fähigkeit zur Inhibition der Prostaglandinsynthese zurückzuführen.

BoxaGrippal Erkältungstabletten sind eine Kombination aus einem Vasokonstriktor (Pseudoephedrinhydrochlorid) und einem NSAID in einer analgetischen, antipyretischen und antiinflammatorischen Dosierung (Ibuprofen).

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration wird ungefähr 90 Minuten nach Einnahme erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis ist die maximale Plasmakonzentration bei gesunden Erwachsenen proportional zur verabreichten Dosis ($C_{max} 17 \pm 3,5 \mu\text{g}/\text{ml}$ für eine Dosis von 200 mg und $30,3 \pm 4,7 \mu\text{g}/\text{ml}$ für eine Dosis von 400 mg). Die Resorption von Ibuprofen wird durch Nahrungsaufnahme verzögert.

Verteilung

Ibuprofen kumuliert nicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 99 %. In der Synovialflüssigkeit wird Ibuprofen zwei bis acht Stunden nach der Gabe in *Steady-State*-Konzentrationen nachgewiesen; der Wert für C_{max} in der Synovialflüssigkeit beträgt dabei ungefähr ein Drittel der C_{max} im Plasma.

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 hat keine enzyminduzierenden Eigenschaften. 90 % einer Dosis werden in inaktive Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Ibuprofen wird überwiegend 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 ungefähr 2 Stunden.

Die pharmakokinetischen Parameter von Ibuprofen werden durch Alter, Nieren- und Leberfunktionsstörungen nur geringfügig verändert. Die beobachteten Veränderungen erfordern keine Anpassung der Dosierung.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ibuprofen bei therapeutischer Dosierung ist linear.

Pseudoephedrinhydrochlorid

Elimination

Nach oraler Gabe wird Pseudoephedrinhydrochlorid überwiegend in unveränderter Form (70–90 %) renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit hängt vom pH-Wert des Urins ab. Eine Alkalisierung des Urins führt zu einer Verstärkung der tubulären Rückresorption, wodurch die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Blisterpackung im Umschlag aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminiumfolie).

Packungen mit 10 bzw. 20 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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rom
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

85528.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. August 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

