Angelini Pharma

BoxaGrippal® Erkältungssaft

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BoxaGrippal Erkältungssaft 200 mg/10 ml + 30 mg/10 ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10 ml Suspension enthalten 200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephedrinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Maltitol, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiße zuckerfreie Suspension mit Kirscharoma.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der Schleimhautschwellung von Nase und Nebenhöhlen (Rhinosinusitis) verbunden mit Kopfschmerzen, Fieber und erkältungsbedingten Schmerzen (z. B. Hals- und Gliederschmerzen) bei Erkältung und Influenza.

BoxaGrippal Erkältungssaft wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Kombinationsarzneimittel sollte angewendet werden, wenn sowohl die dekongestive Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid als auch die analgetische und/oder antiinflammatorische und/oder antipyretische Wirkung von Ibuprofen erforderlich ist. Wenn ein Symptom überwiegt (entweder nasale Kongestion oder Kopfschmerzen und/oder Fieber), wird die Anwendung von Arzneimitteln, die nur einen Wirkstoff enthalten, empfohlen.

Dosierung
Erwachsene und Jugendliche (ab 15 Jahren)
Die übliche empfohlene Dosis beträgt in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome 10 ml bis 20 ml alle 4 bis 6 Stunden. Zwischen jeder Einnahme sollte ein Abstand von mindestens 4 Stunden eingehalten werden. Eine Dosis von 60 ml innerhalb von 24 Stunden 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).
Erwachsene Patienten sollten einen Arzt aufsuchen, wenn die Symptome länger anhalten oder sich verschlimmern oder wenn das Arzneimittel über einen längeren Zeitraum als 5 Tage benötigt wird.

Ältere Menschen
Bei älteren Menschen sind keine Dosisanpassungen erforderlich, sofern keine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt. In diesem Fall sollte die Dosierung individuell festgelegt werden.

Bei älteren Menschen und bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere wenn Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen auftraten (siehe Abschnitt 4.3), sollte mit der niedrigsten möglichen Dosis begonnen werden, da sich das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzera oder Perforationen mit steigender Dosis von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) erhöht.

Für diese Patienten oder für Patienten, die andere Arzneimittel erhalten, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, sollte eine protektive Begleittherapie (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurde nicht nachgewiesen, und es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine angemessene Dosisempfehlung zu geben. Bei diesen Patienten sollte BoxaGrippal Erkältungssaft nicht oder nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche
BoxaGrippal Erkältungssaft darf bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Wenn dieses Arzneimittel bei Jugendlichen ab 15 Jahren länger als 3 Tage benötigt wird oder wenn sich Symptome verschlimmern, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Eltern oder Betreuer sollten ärztlichen Rat einholen, wenn sich der Zustand des Jugendlichen während der Behandlung verschlechtert. Die angegebene Dosis darf nicht überschritten werden.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen und nur zur Kurzzeitbehandlung bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese (z. B. Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria), ausgelöst durch Acetylsalicylsäure oder andere NSAIDs;
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren (siehe Abschnitt 4.2);
- bestehende oder frühere peptische Ulzera. Blutungen oder Perforationen des oberen Gastrointestinaltrakts in der Anamnese in Zusammenhang mit einer früheren NSAID-Therapie;
- gleichzeitige Anwendung mit anderen NSAIDs, einschließlich Cyclooxygenase-(COX-)2-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5);
- gleichzeitige Anwendung mit
  - Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmer, oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von MAO-Hemmern, siehe Abschnitt 4.5);
  - Betablockern (siehe Abschnitt 4.5);
  - oralen Antikoagulanzien;
  - Corticosteroiden;
  - Heparinen in therapeutischen Dosen oder bei älteren Menschen;
  - Thrombozytenaggregationshemmern;
  - Lithium;
  - selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs);
  - Methotrexat (in Dosierungen über 20 mg/Woche);
  - anderen sympathomimetischen Dekongestiva;
- kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich
  - schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
  - koronare Herzkrankheit;
  - Myokardinfarkt in der Anamnese
  - Tachyarrhythmie
- Schlaganfall in der Anamnese oder Risikofaktoren für einen Schlaganfall (aufgrund der α-sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid) wie die gleichzeitige Anwendung von Vasokonstriktoren (einschließlich Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Ergotamin, Dihydroergotamin) oder anderer oraler oder nasaler Dekongestiva zur Abschwellung der Nasenschleimhaut (einschließlich Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin);
- Diabetes mellitus;
- Hyperthyreose;
- Phäochromozytom;
- Engwinkelglaukom;
- Prostatahyperplasie und/oder Blasenfunktionsstörung;
- schwere akute oder chronische Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz;
- Leberinsuffizienz;
- drittes Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- zerebrovaskuläre oder andere Blutungen;
- ungeklärte Störungen der Hämatopoese;
- zerebrale Krampfanfälle in der Anamnese;
- systemischer Lupus erythematodes;
- schwere Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungssaft 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 Erkältungssaft beendet und erforderlichenfalls geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid

- Die Dosierung, die empfohlene maximale Behandlungsdauer (5 Tage; bei Jugendlichen ab 15 Jahren 3 Tage) und die Gegenanzeigen sind unbedingt zu beachten (siehe Abschnitt 4.3).
- Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass die Behandlung beim Auftreten von Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Übelkeit oder jeglichen neurologischen Anzeichen (wie der Beginn oder die Verschlimmerung von Kopfschmerzen) abgebrochen werden muss.
  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.
- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS): Fälle von PRES und RCVS wurden bei der Anwendung pseudoephedrinhaltiger Arzneimittel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko ist bei Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder mit schwerer akuter oder chronischer Niereneerkrankung/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.

Gastrointestinale und urogenitale WirkungEs 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 peptischem Ulkus, pyloroduodenaler Obstruktion und zervikaler Obstruktion sowie Blasenhalsobstruktion.

Patienten mit urethroprostatischen Störungen neigen eher dazu, Symptome wie Dysurie und Harnverhalt zu entwickeln.

Ischämische Optikusneuropathie
Es wurden Fälle von ischämischer Optikusneuropathie bei der Anwendung von Pseudoephedrin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei plötzlichem Auftreten eines Verlusts des Sehvermögens oder einer verminderten Sehschärfe, wie bei einem Skotom, sollte die Anwendung von Pseudoephedrin abgebrochen werden.

Wirkungen auf das Zentralnervensystem
Sympathomimetische Amine können eine Stimulation des zentralen Nervensystems mit Krämpfen oder Herz-Kreislauf-Kollaps mit gleichzeitigem Blutdruckabfall auslösen. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Sympathomimetika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Dazu gehören
- o Dekongestiva;
- o Anorektika oder Psychostimulanzien vom Amphetamin-Typ;
- o Medikamente, die den Blutdruck senken (Antihypertensiva);
- o Trizyklische Antidepressiva und andere Antihistaminika.

Vorsicht ist geboten bei Migränepatienten, die mit gefäßverengenden Mutterkornalkaloiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vor Anwendung dieses Arzneimittels sollten die Patienten in folgenden Fällen ärztlichen Rat einholen:
- Hypertonie, Herzerkrankung, Hyperthyreose, Psychose oder Diabetes;
- gleichzeitige Anwendung von Migränetherapeutika, insbesondere vasokonstriktorischen Mutterkornalkaloiden (aufgrund der α-sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrin);
- systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenose – bei diesen Krankheiten besteht ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8);
- neurologische Symptome wie Krampfanfälle, Halluzinationen, Verhaltensstörungen, Agitiertheit und Schlaflosigkeit sind nach der systemischen Anwendung von Vasokonstriktoren berichtet worden, insbesondere bei Fieberschüben oder Überdosierung. Das Auftreten dieser Symptome wurde häufiger bei pädiatrischen Patienten berichtet.

Risiken des Missbrauchs
Pseudoephedrin birgt ein Missbrauchsrisiko. Erhöhte Dosen können schließlich zu Toxizität führen. Kontinuierlicher Konsum kann zu Toleranz führen, was das Risiko einer Überdosierung erhöht. Ein rascher Entzug kann zu Depressionen führen.

Es wird daher empfohlen:
- BoxaGrippal Erkältungssaft nicht in Kombination mit Arzneimitteln anzuwenden, welche die Krampfschwelle herabsetzen (wie Terpenderivate, Clobutinol, atropinähnliche Substanzen und Lokalanästhetika), oder bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese;
- in jedem Fall die vorgeschriebene Dosierung einzuhalten und die Patienten auf das Risiko einer Überdosierung im Falle einer kombinierten Anwendung von BoxaGrippal Erkältungssaft mit anderen vasokonstriktorisch wirksamen Arzneimitteln hinzuweisen.

Ältere Patienten können empfindlicher im Hinblick auf zentralnervöse (ZNS) Wirkungen reagieren.

Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid

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

Störungen serologischer Untersuchungen
Pseudoephedrinhydrochlorid kann die Aufnahme von Iobenguan-I-131 in neuroendokrine Tumore vermindern und dadurch die Ergebnisse einer Szintigraphie beeinträchtigen.

Eine Behandlung mit Pseudoephedrin sollte mindestens 48 Stunden vor einem Hauttest abgesetzt werden, da Antihistaminika sonst positive Reaktionen auf den Hauttest verhindern oder abschwächen können.

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Ibuprofen

Bei Patienten mit Bronchialasthma oder allergischen Erkrankungen oder solchen in der Anamnese kann ein Bronchospasmus ausgelöst werden. Das Arzneimittel sollte bei Asthma nicht ohne vorherige Rücksprache mit einem Arzt eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Asthma und gleichzeitig bestehender chronischer Rhinitis, chronischer Sinusitis und/oder Nasenpolypen weisen ein höheres Risiko für allergische Reaktionen während der Anwendung von Acetylsalicylsäure und/oder anderen NSAIDs auf. Die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungssaft 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]), sowie bei Patienten über 60 Jahren. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine Begleittherapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine protektive Begleittherapie (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit anamnestisch bekannten gastrointestinalen Beschwerden, insbeson-

dere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen abdominellen Symptome (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, Antikoagulanzien wie Warfarin, SSRIs oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

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

Alkoholkonsum während der Anwendung von NSAIDs kann die Nebenwirkungen des Wirkstoffs verstärken, insbesondere gastrointestinale oder zentralnervöse Nebenwirkungen.

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. ≤ 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.
Fälle von Kounis-Syndrom wurden bei Patienten, die mit Ibuprofen-haltigen Produkten wie BoxaGrippal Erkältungssaft 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.

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

Schwere Hautreaktionen
Schwere Hautreaktionen einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (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 Reaktionen hinweisen, sollte Ibuprofen unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Ibuprofen
- Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Ibuprofen wird durch das Alter nicht verändert, daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht notwendig. Ältere Patienten sollten jedoch sorgfältig überwacht werden, da es bei ihnen häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, infolge einer NSAID-Therapie kommen kann.
- 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) 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. Die Nierenfunktion dieser Patienten kann durch die Behandlung mit NSAIDs ungünstig beeinflusst werden.
- 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 der Patient einen Arzt aufsuchen.

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

BoxaGrippal Erkältungssaft enthält Maltitol-Lösung
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten BoxaGrippal Erkältungssaft nicht einnehmen. 10 ml enthalten 2,72 g Maltitol-Lösung. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Der Kalorienwert beträgt 2,3 kcal/g Maltitol. Maltitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

BoxaGrippal Erkältungssaft enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

BoxaGrippal Erkältungssaft enthält Natrium
BoxaGrippal Erkältungssaft enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 10 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4 und 5.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungssaft im dritten Schwangerschaftstrimenon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ibuprofen
Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter 1 % bis auf etwa 1,5 % an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie ansteigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Kombination von Pseudoephedrin mit:	Mögliche Reaktion
Nichtselektive Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)	BoxaGrippal forte Erkältungssaft darf nicht von Patienten eingenommen werden, die gegenwärtig oder in den vorangegangenen zwei Wochen Monoaminoxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben, da das Risiko einer hypertensiven Episode wie paroxysmaler Hypertonie oder Hyperthermie mit möglicherweise tödlichem Ausgang besteht (siehe Abschnitt 4.3).
Andere indirekt wirkende, oral oder nasal angewendete Sympathomimetika oder Vasokonstriktoren (Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid, Dihydroergotamin, Ergotamin und Methylergometrin [dopaminerge Vasokonstriktoren]), α-Sympathomimetika, Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin, Methylphenidat (siehe Abschnitt 4.3)	Pseudoephedrin kann die Wirkung anderer Sympathomimetika (Vasokonstriktoren) verstärken und das Risiko einer Vasokonstriktion und/oder einer hypertensiven Krise mit sich bringen.
Reversible MAO-A-Hemmer (RIMAs), Linezolid, dopaminerge Mutterkornalkaloide, vasokonstriktorisch wirksame Mutterkornalkaloide	Risiko einer Vasokonstriktion und/oder einer hypertensiven Krise
Volatile halogenierte Anästhetika	Perioperative akute Hypertonie. Im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffes wird empfohlen, BoxaGrippal Erkältungssaft einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.
Guanethidin, Reserpin und Methyldopa	Die Wirkung von Pseudoephedrin kann abgeschwächt werden.
Trizyklische Antidepressiva	Die Wirkung von Pseudoephedrin kann abgeschwächt oder verstärkt werden.
Digitalisglycoside, Chinidin oder trizyklische Antidepressiva	Gehäuftes Auftreten von Arrhythmien oder Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4)
Blutdrucksenkende Arzneimittel wie Betablocker (siehe Abschnitt 4.3), Bretyliumtosylat, Bethanidin, Guanethidin, Mecamylamin, Reserpin, Debrisoquin, Methyldopa, Alphablocker und Veratrum-Alkaloide	Verminderung der antihypertensiven Wirkung. Das Risiko von Bluthochdruck und anderen kardiovaskulären Nebenwirkungen kann erhöht sein.
Antazida	Erhöhung der Absorptionsrate von Pseudoephedrin
Kaolin	Verringerung der Absorptionsrate von Pseudoephedrin
Antihistaminika, Alkohol und Beruhigungsmittel	Pseudoephedrin kann die sedierende Wirkung verstärken

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktion
Andere NSAIDs, Salicylate, Analgetika, Antipyretika und COX-2-Hemmer	Die gleichzeitige Anwendung verschiedener NSAIDs, Analgetika, Antipyretika und selektiver COX-2-Hemmer kann das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen durch einen synergistischen Effekt erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit diesen Arzneimitteln ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Herzglykoside (wie Digoxin)	Die gleichzeitige Anwendung mit digoxinhaltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Serumspiegeln dieser Arzneimittel (Digoxin) führen. Eine Kontrolle der Digoxin-Serumspiegel ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Corticosteroide	Corticosteroide können das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, erhöhen (gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen) (siehe Abschnitt 4.3).
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)	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen, da NSAIDs wie Ibuprofen die Wirkung von Antikoagulanzien verstärken können (siehe Abschnitt 4.4)
Phenytoin	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungssaft und Phenytoin kann zu erhöhten Blutspiegeln von Phenytoin führen. Eine Kontrolle der Phenytoin-Serumspiegel ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Lithium	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungssaft und Lithium kann zu erhöhten Blutspiegeln von Lithium führen. Eine Kontrolle der Lithium-Serumspiegel ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle von Seite 4

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktion
Probenecid und Sulfinpyrazon	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	NSAIDs können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit einem Cyclooxygenasehemmer zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches üblicherweise reversibel ist. Daher sollten diese Kombinationen, 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 Erkältungssaft und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle der Kalium-Serumspiegel wird empfohlen).
Methotrexat	Die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungssaft 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	Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAIDs das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko zerebraler Anfälle erhöhen können. Patienten, die NSAIDs und Chinolon-Antibiotika einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Krampfanfälle zu bekommen.
Heparine; Gingko biloba	Erhöhtes Blutungsrisiko

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

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

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer
- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben).
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist BoxaGrippal Erkältungssaft im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Pseudoephedrinhydrochlorid
Es besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung fetaler Anomalien und der Exposition gegenüber Pseudoephedrin im ersten Trimester. Die Einnahme von Pseudoephedrin vermindert die Durchblutung der Gebärmutter während der Schwangerschaft.

Stillzeit
Obwohl Ibuprofen in sehr geringen Konzentrationen in der Muttermilch übergehen kann, werden erhebliche Mengen Pseudoephedrin in die Muttermilch ausgeschieden. Die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungssaft während der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann BoxaGrippal Erkältungssaft das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt wird.
Da jedoch in Ausnahmefällen aufgrund des Gehalts an Pseudoephedrin Schwindelgefühl oder Halluzinationen auftreten können, sollte diese Möglichkeit berücksichtigt werden, wenn Patienten aktiv am Straßenverkehr teilnehmen möchten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Ibuprofen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Generell hängt das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (insbesondere das Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Komplikatio-

nen) 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) Reaktionen des Respirationstraktes einschließlich Asthma, Verschlechterung von Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe;
c) unterschiedliche Hauterkrankungen, wie verschiedenartige Hautausschläge, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Angioödem sowie – seltener – exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich epidermaler Nekrolysen und Erythema multiforme).

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (wie SLE und Mischkollagenosen) wurden während der Behandlung mit Ibuprofen in Einzelfällen 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 Kurzzeitanwendung berichtet wurden. Während der Behandlung von chronischen Erkrankungen im Rahmen einer Langzeitbehandlung kann es zu weiteren Nebenwirkungen kommen.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Wirkstoff	Häufigkeit	Nebenwirkung
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 Hämatopoese (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose, Neutropenie)
Erkrankungen des Immunsystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria, Pruritus, Hautausschlägen und Asthmaanfällen (mit Blutdruckabfall)
	Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen, diese können sich als Gesichtsödem, Angioödem, Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie, Blutdruckabfall oder anaphylaktischer Schock äußern
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Kreuzsensibilitäten können mit anderen Sympathomimetika auftreten
Metabolische und Stoffwechselkrankheiten	Pseudoephedrinhydrochlorid	Häufig	Verminderter Appetit
		Selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Psychotische Reaktionen, Depression
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Unruhe, Halluzinationen, Ängstlichkeit, Verhaltensstörungen, Schlaflosigkeit, Stimulation des zentralen Nervensystems kann mit Angstzuständen und psychotischen Symptomen, Krämpfen oder Herz-Kreislauf-Kollaps mit Blutdruckabfall einhergehen
Erkrankungen des Nervensystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Unruhe, Reizbarkeit oder Müdigkeit
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Häufig	Schwindel
		Selten	Schlaflosigkeit, Nervosität, Angstzustände, Unruhe, Tremor, Halluzinationen
		Nicht bekannt	Hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4), reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Ibuprofen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Gelegentlich	Trockene Augen, verschwommenes Sehen
		Nicht bekannt	Ischämische Optikusneuropathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ibuprofen	Selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Ödeme, Hypertonie, Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
		Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Supraventrikuläre Extrasystolen
		Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmien, Myokardinfarkt/Myokardischämie

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle von Seite 6

Systemorganklasse	Wirkstoff	Häufigkeit	Nebenwirkung
Gefäßerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Selten	Exazerbation von Asthma oder Überempfindlichkeitsreaktion mit Bronchospasmus
		Nicht bekannt	Kurzatmigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ibuprofen	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhö, Appetitlosigkeit, Obstipation, leichter gastrointestinaler Blutverlust, der in seltenen Fällen eine Anämie zur Folge haben kann
		Gelegentlich	Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen (mit Meläna oder Hämatemesis), Gastritis, ulzeröse Stomatitis; Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4)
		Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen diaphragmaartigen Strikturen
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Mundtrockenheit, Durst, Nausea, Erbrechen, ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden (insbesondere bei der Langzeittherapie), Leberversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ibuprofen	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge
		Sehr selten	Schwere Hautreaktionen einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis oder bullöse Exantheme wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie, schwere Hautinfektionen, Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion
		Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Lichtempfindlichkeitsreaktion, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Schwere Hautreaktionen, einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Nicht bekannt	Fatigue
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ibuprofen	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut
		Sehr selten	Nierenerkrankungen, Anstieg der Serumkreatininspiegel, Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz
	Pseudoephedrin-hydrochlorid	Selten	Dysurie
		Nicht bekannt	Harnretention bei Männern mit Prostatahypertrophie, Glykosurie

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

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern kann die Einnahme einer Dosis von über 400 mg/kg Ibuprofen Symptome einer Überdosierung hervorrufen.

Bei Erwachsenen ist die Dosis, die Symptome hervorruft, weniger klar abgegrenzt. Die Halbwertszeit bei einer Überdosierung beträgt 1,5 – 3 Stunden.

Symptome
Bei den meisten Patienten, die klinisch erhebliche Mengen an NSAIDs eingenommen haben, treten nur Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen oder seltener eine Diarrhö auf. Tinnitus, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutungen sind ebenfalls möglich. Bei einer schwerwiegenden Vergiftung kommt es zu einer ZNS-Toxizität, die sich als Benommenheit oder gelegentlich als Erregungszustand und Desorientiertheit oder Koma manifestiert. Gelegentlich treten bei den Patienten zerebrale Anfälle auf. Bei einer schwerwiegenden Vergiftung kann eine metabolische Azidose auftreten und es kann zur Verlängerung der Prothrombinzeit/INR kommen, wahrscheinlich infolge einer Beeinträchtigung der Wirkungen von Gerinnungsfaktoren im Blut. Akutes Nierenversagen und Leberschädigung können ebenfalls auftreten. Bei Asthmatikern 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.

Weitere Symptome einer Überdosierung im möglichen Zusammenhang mit Pseudoephedrin sind Angstzustände, Unruhe, Reizbarkeit, Fieber, Sinustachykardie, Schwitzen, Schlaflosigkeit, erweiterte Pupillen, Verschwommensehen, Wahnvorstellungen und Halluzinationen, Muskelschwäche, Miktionsstörungen, Tremor, zerebrale Anfälle, Koma, Atemdepression, hypertensive Krise, Hypertonie, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien.

Behandlung
Die Behandlung sollte symptomatisch und supportiv erfolgen und das Freihalten der Atemwege und die Überwachung der Herzfunktion und Vitalparameter umfassen, bis

der Patient stabil ist. Liegt die Einnahme einer potenziell toxischen Menge nicht länger als 1 Stunde zurück, kann erwogen werden, dem Patienten oral Aktivkohle zu verabreichen. Gegebenenfalls kann versucht werden, die Ausscheidung durch Magenspülung oder Dialyse zu beschleunigen. Bei häufigeren oder länger anhaltenden zerebralen Anfällen sollte eine Behandlung mit intravenösem Diazepam oder Lorazepam erfolgen. Bei Asthma sollten Bronchodilatatoren verabreicht werden.

Zur Behebung von ausgeprägten Erregungszuständen und Halluzinationen kann ein Neuroleptikum wie Chlorpromazin eingesetzt werden. Eine schwere Hypertonie muss unter Umständen mit einem Alphablocker wie Phentolamin behandelt werden. Zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen kann ein Betablocker erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Ibuprofen ist ein Propionsäure-Derivat mit analgetischer, antiinflammatorischer und antipyretischer Wirkung. Seine therapeutischen Wirkungen als nichtsteroidales Antiphlogistikum sind auf seine Fähigkeit zur Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückzuführen. Außerdem besitzt Ibuprofen eine reversible Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation.

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).

Pseudoephedrin ist ein Sympathomimetikum mit direkten und indirekten Wirkungen an Adrenorezeptoren. Es hat eine stimulierende Wirkung auf die Alpha- und Beta-Rezeptoren und eine gewisse stimulierende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Die sympathomimetische Wirkung von Pseudoephedrin ruft eine Vasokonstriktion hervor, die wiederum zur Linderung einer nasalen Kongestion führt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung
Ibuprofen wird schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und verteilt sich rasch im ganzen Körper. Die maximale Serumkonzentration wird 1 – 2 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Biotransformation
Ibuprofen wird in der Leber zu zwei inaktiven Hauptmetaboliten abgebaut, die über die Nieren zusammen mit unverändertem Ibuprofen als solchem oder in Form von Konjugaten ausgeschieden werden. Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt schnell und vollständig.

Ibuprofen wird zum überwiegenden Teil an Plasmaproteine gebunden.

Elimination
Pseudoephedrin wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und überwiegend in unveränderter Form im Urin zusammen mit kleinen Mengen eines hepatischen Metaboliten ausgeschieden. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt mehrere Stunden und kann durch Ansäuerung des Urins reduziert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Keine relevanten Informationen zusätzlich zu denen, die an anderer Stelle in der Fachinformation enthalten sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Xanthangummi
Maltitol-Lösung
Polysorbat 80
Saccharin-Natrium
Citronensäure-Monohydrat
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 219)
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 217)
Kirscharoma (K11181) (enthält Propylenglycol, Wasser, Aromastoffe und Natriumcitrat-Puffer)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas (Typ III)
Kindergesicherter Schraubverschluss (Kappe aus Polypropylen mit einem Dichtring und einer Auskleidung aus Low Density Polyethylen).
Ein Messbecher (Markierungen bei 10 ml und 20 ml) aus Polypropylen zum Abmessen der Dosis liegt bei.

Packungsgrößen
1 Flasche mit 100 ml bzw. 180 ml Suspension zum Einnehmen.

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(N)

90668.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. November 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt