

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BoxaGrippal forte Erkältungstabletten
400 mg/60 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen
und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Filmtablette enthält 168 mg Lactose-
Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, bikonvexe, ovale Filmtabletten mit
einer Größe von 16,7 x 8,4 mm und einer
Kerbe auf beiden Seiten. Die Kerbe dient
nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitige symptomatische Behandlung der
Schleimhautschwellung von Nase und Ne-
benhöhlen (Rhinosinusitis) verbunden mit
Kopfschmerzen, Fieber und erkältungsbe-
dingten Schmerzen.

BoxaGrippal forte Erkältungstabletten wer-
den angewendet bei Erwachsenen und Ju-
gendlichen ab 15 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 15 Jahren)

Bei stärkeren Beschwerden 1 Filmtablette
(entsprechend 400 mg Ibuprofen und 60 mg
Pseudoephedrinhydrochlorid), im Bedarfsfall
alle 6 Stunden.

Bei weniger stark ausgeprägten Symptomen
kann die Dosierung auf 1 Tablette eines Kom-
binationsarzneimittels mit einer Stärke von
200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephe-
drinhydrochlorid reduziert werden, im Be-
darfsfall alle 6 Stunden.

Die Tageshöchstdosis von 3 Filmtabletten
(entsprechend 1 200 mg Ibuprofen und
180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) darf
nicht überschritten werden.

Zur kurzzeitigen Anwendung.

Wenn bei Erwachsenen die Einnahme dieses
Arzneimittels für mehr als 4 Tage erforderlich
ist oder wenn sich die Symptome verschlim-
mern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

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

Dieses Kombinationsarzneimittel sollte an-
gewendet werden, wenn sowohl die dekon-
gestive Wirkung von Pseudoephedrinhydro-
chlorid als auch die analgetische und/oder
antipyretische Wirkung von Ibuprofen er-
forderlich sind. In Situationen, in denen die
Beschwerden überwiegend *entweder* aus
Schmerzen/Fieber *oder* nasaler Kongestion
bestehen, wird die Anwendung von Arznei-

mitteln mit einem einzelnen Wirkstoff em-
pfohlen.

Kinder und Jugendliche

BoxaGrippal forte Erkältungstabletten dürfen
bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jah-
ren nicht angewendet werden (siehe Ab-
schnitt 4.3).

Wenn bei Jugendlichen die Anwendung
dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage er-
forderlich ist oder wenn sich die Symptome
verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt
werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen unterkaut 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;
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren;
- drittes Trimenon der Schwangerschaft und
Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- Patienten, die bereits einmal Überemp-
findlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospas-
mus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder
Urtikaria) infolge einer Anwendung von
Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-
steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika
(NSAIDs) gezeigt haben;
- gastrointestinale Blutungen oder Perfora-
tionen in der Anamnese im Zusammen-
hang mit einer vorherigen Therapie mit
NSAIDs;
- bestehende oder in der Vergangenheit
wiederholt aufgetretene peptische Ulzera
oder Hämorrhagien (mindestens zwei
unterschiedliche Episoden nachgewiesener
Ulzerationen oder Blutungen);
- zerebrovaskuläre oder andere aktive
Blutungen;
- ungeklärte Störungen der Hämatopoese;
- schwere Leberinsuffizienz;
- schwere akute oder chronische Nieren-
erkrankung/Niereninsuffizienz;
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klas-
se IV);
- schwere Hypertonie oder unkontrollierte
Hypertonie;
- Hyperthyreose, Diabetes, Phäochromo-
zytom
- Schlaganfall oder Risikofaktoren für einen
Schlaganfall in der Anamnese (aufgrund
der α -sympathomimetischen Wirkung von
Pseudoephedrinhydrochlorid);
- schwere Koronarinsuffizienz;
- Risiko eines Engwinkelglaukoms;
- Risiko der Harnretention aufgrund von
urethroprostatischen Beschwerden;
- Myokardinfarkt in der Anamnese;
- Krampfanfälle in der Anamnese;
- systemischer Lupus erythematodes;
- Kombination mit anderen oral oder nasal
angewendeten vasokonstriktorisch wirk-
samen Arzneimitteln (Dekongestiva, wie
z. B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin
und Ephedrin) sowie Kombination mit
Methylphenidat (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit nichtselektiven Mono-
aminoxidasehemmern (MAO-Hemmer) wie
Iproniazid (siehe Abschnitt 4.5) oder An-

wendung von MAO-Hemmern innerhalb
der letzten zwei Wochen.

- Patienten mit schwerer Dehydratation
(z. B. verursacht durch Erbrechen, Durch-
fall oder unzureichende Flüssigkeitsauf-
nahme).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Nebenwirkungen können minimiert werden,
wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche
niedrigste wirksame Dosis über den kürzest-
möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe
„Gastrointestinale Wirkungen“ und „Kardio-
vaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen“
weiter unten).

Schwere Hautreaktionen

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

**Besondere Warnhinweise im Zusammen-
hang mit Pseudoephedrinhydrochlorid**

- Die Dosierung, die empfohlene maximale
Behandlungsdauer (4 Tage bei Erwach-
senen, 3 Tage bei Jugendlichen ab
15 Jahren) und die Gegenanzeigen sind
unbedingt zu beachten (siehe Ab-
schnitt 4.3).
- Die Patienten sollten darüber informiert
werden, dass die Behandlung beim Auf-
treten von Hypertonie, Tachykardie, Pal-
pitationen, Arrhythmien, Übelkeit oder
jeglichen neurologischen Anzeichen (wie
der Beginn oder die Verschlimmerung von
Kopfschmerzen) abgebrochen werden
muss.
- Posteriore reversibles Enzephalopathie-
Syndrom (PRES) und reversibles zere-
brales 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
Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz er-
höht (siehe Abschnitt 4.3).
Pseudoephedrin sollte abgesetzt und
sofort ein Arzt aufgesucht werden, wenn
folgende Symptome auftreten: plötzliche
starke Kopfschmerzen oder Donners-
schlagkopfschmerzen, Übelkeit, Erbre-
chen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und/oder

Sehstörungen. Die meisten gemeldeten Fälle von PRES und RCVS verschwanden nach Absetzen und entsprechender Behandlung.

Ischämische Kolitis

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

Ischämische Optikusneuropathie

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

Vor Anwendung dieses Arzneimittels sollten die Patienten in folgenden Fällen ärztlichen Rat einholen:

- Hypertonie, Herzkrankheit oder Psychose;
- gleichzeitige Anwendung von Migränearzneimitteln, insbesondere vasokonstriktorisches Mutterkornalkaloiden (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid);
- systemischer Lupus erythematosus (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.

Es wird daher empfohlen:

- BoxaGrippal forte Erkältungstabletten nicht in Kombination mit Arzneimitteln anzuwenden, welche die Krampfschwelle herabsetzen (wie Terpenderivate, Clobutinol, atropinähnliche Substanzen und bestimmte 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 forte Erkältungstabletten mit anderen vasokonstriktorisches wirksamen Arzneimitteln hinzuweisen.

Bei Patienten mit urethroprostatischen Beschwerden kann es eher zu Symptomen wie Dysurie und Harnretention kommen.

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 forte 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 Iobenguan-I-131 in neuroendokrine Tumoren vermindern und dadurch die Ergebnisse einer Szintigraphie beeinträchtigen.

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Ibuprofen

Bei Patienten, die an Asthma bronchiale oder allergischen Erkrankungen leiden oder diese in der Vorgeschichte hatten, können Bronchospasmen ausgelöst werden.

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 forte 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 älteren Patienten. 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 gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen während der Behandlung

mit BoxaGrippal forte Erkältungstabletten 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).

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

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitseinlagerung, Hypertonie und Ödeme im Zusammenhang mit einer NSAID-Behandlung berichtet wurden.

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 abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

BoxaGrippal forte 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 forte 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.

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.
- 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.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 168 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette (bis zu 504 mg bei der empfohlenen Tageshöchstdosis.) Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten BoxaGrippal forte Erkältungstabletten nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabellen 1 und 2

Tabelle 1

Kombination von Pseudoephedrinhydrochlorid mit:	Mögliche Reaktion:
Nichtselektive Monoaminoxidasehemmer (MAOI)	BoxaGrippal forte Erkältungstabletten dürfen 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 sowie Vasokonstriktoren oder α -Sympathomimetika, Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin, Methylphenidat	Pseudoephedrinhydrochlorid kann die Wirkung anderer Sympathomimetika (Vasokonstriktoren) verstärken und zum Risiko einer Vasokonstriktion und/oder einer akuten hypertensiven Krise führen.
Reversible Monoaminoxidase-A-Hemmer, Linezolid, dopaminerge Mutterkornalkaloide, vasokonstriktorisch wirksame Mutterkornalkaloide	Risiko einer Vasokonstriktion und/oder einer akuten hypertensiven Krise
Flüchtige halogenierte Anästhetika	Perioperative akute Hypertonie. Im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffes wird empfohlen, BoxaGrippal forte Erkältungstabletten einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.
Guanethidin, Reserpin und Methyl dopa	Die Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid kann abgeschwächt werden.
Trizyklische Antidepressiva	Die Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid kann abgeschwächt oder verstärkt werden.
Digitalisglycoside, Chinidin oder trizyklische Antidepressiva	Gehäuftes Auftreten von Arrhythmien
Betablocker	Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Betablockern

Tabelle 2

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktion:
Andere NSAIDs (einschließlich Salicylate)	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 forte Erkältungstabletten und digoxinhaltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle von Digoxin-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Corticosteroide	Corticosteroide 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)

Fortsetzung der Tabelle

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Reaktion:
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).
Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Ticlopidin, Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab, Iloprost)	NSAIDs wie Ibuprofen können die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal forte Erkältungstabletten und Phenytoin kann zu erhöhten Blutspiegeln von Phenytoin führen. Eine Kontrolle von Phenytoin-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Lithium	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal forte Erkältungstabletten und Lithium kann zu erhöhten Blutspiegeln von Lithium führen. Eine Kontrolle von Lithium-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Probenecid und Sulfinpyrazon	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Angiotensin-II-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 forte Erkältungstabletten und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle der Kalium-Serumspiegel wird empfohlen).
Methotrexat	Die Anwendung von BoxaGrippal forte 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	NSAIDs können die Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken. Seltene Fälle von Hypoglykämie wurden bei Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Sulfonylharnstoffen und Ibuprofen berichtet. Die Überwachung des Blutzuckerspiegels wird als Vorsichtsmaßnahme bei gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen empfohlen.
Chinolon-Antibiotika	Daten aus Tierstudien deuten darauf hin, dass NSAIDs das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Konvulsionsrisiko 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	Die 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 etwa 80 bis 100 % erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn starke CYP2C9-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2 400 mg/Tag) zusammen mit Voriconazol oder Fluconazol angewendet werden.
Mifepriston	Wenn NSAIDs 8 – 12 Tage nach der Anwendung von Mifepriston angewendet werden, können sie die Wirkung von Mifepriston verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von BoxaGrippal forte Erkältungstabletten im dritten Schwangerschaftstrimenon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ibuprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Fehlbildungen und Gastro-

schisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers 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 Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantären Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardio-vasculärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von BoxaGrippal forte 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 forte Erkältungstabletten während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn BoxaGrippal forte 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 mehrtägigen Einnahme von BoxaGrippal forte Erkältungstabletten ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer 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 sind BoxaGrippal forte Erkältungstabletten 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.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegt eine gewisse 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

BoxaGrippal forte Erkältungstabletten haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings kann es aufgrund des enthaltenen Pseudoephedrins in Ausnahmefällen zu Schwindel oder Halluzinationen kommen. Dies sollte von allen Patienten berücksichtigt werden, die beabsichtigen, ein Fahrzeug zu führen.

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 Therapie-dauer 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, 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 forte Erkältungstabletten sofort abbrechen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben haben, sollten sie schwere Nebenwirkungen feststellen.

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 3

Tabelle 3

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Exazerbation infektiöser Entzündungen (z. B. nekrotisierende Faszitis), 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)
	Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen, diese können sich als Gesichtssödem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock äußern

Fortsetzung der Tabelle

Psychiatrische Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Psychotische Reaktionen, Depression
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Schlaflosigkeit, Nervosität, Angst, Unruhe, Tremor
		Nicht bekannt	Unruhe, Halluzinationen, Verhaltensstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Unruhe, Reizbarkeit oder Müdigkeit
	Pseudoephedrinhydrochlorid	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	Nicht bekannt	Ischämische Optikusneuropathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ibuprofen	Selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
		Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie, Vaskulitis
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pseudoephedrinhydrochlorid	Selten	Exazerbation von Asthma oder Überempfindlichkeitsreaktion mit Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ibuprofen	Häufig	Gastrointestinalbeschwerden, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhö, Obstipation, leichter gastrointestinaler Blutverlust, der in seltenen Fällen eine Anämie zur Folge haben kann
	Ibuprofen	Gelegentlich	Peptisches Ulkus, Perforation, Gastrointestinalblutung (mit Meläna oder Hämatemesis), Gastritis, ulzeröse Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4)
	Ibuprofen	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Mundtrockenheit, Durst, Nausea, Erbrechen, ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden (insbesondere bei der Langzeittherapie), Lebersversagen, akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ibuprofen	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge
	Ibuprofen	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)
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Schwere Hautreaktionen, einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ibuprofen	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut
	Ibuprofen	Sehr selten	Erhöhung des Serumkreatinins, Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz
		Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt

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. Pharma-

kovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Krampfanfälle 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, verschwommenes Sehen, Wahnvorstellungen und Halluzinationen, Muskelschwäche, Miktionsstörungen, Tremor, Krampfanfälle, Koma, Atemdepression, Hypertonie, supra-ventrikuläre 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.

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 forte Erkältungstabletten sind eine Kombination aus einem Vasokonstriktor (Pseudoephedrinhydrochlorid) mit einer analgetischen und antipyretischen Dosierung eines NSAIDs (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 der Einnahme erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis ist die maximale Plasmakonzentration bei gesunden Erwachsenen proportional zur verabreichten Dosis (C_{max} $17 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ für eine Dosis von 200 mg und $30,3 \pm 4,7 \mu\text{g/ml}$ 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 Glucuronid-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 toxikologische Zielorgane, z. B. bei Ibuprofen gastrointestinale Läsionen und bei Pseudoephedrinhydrochlorid hämodynamische und ZNS-Effekte.

Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass sich die Sicherheitsspannen der einzelnen Wirkstoffe in der fixen Kombination verändern. Dies wird auch durch das Fehlen kompetitiver Stoffwechselwege gestützt.

Toxizität bei wiederholter Gabe: Für die Kombination von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid wurden keine Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe durchgeführt. Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen im Tierversuch zeigte sich hauptsächlich in Form von Läsionen und Ulzerationen des Gastrointestinaltrakts.

Genotoxizität/Karzinogenität: Bei entsprechenden Ames-Tests wurde keine Mutagenität von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid/Ibuprofen in Kombination beobachtet. In Studien mit Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen von Ibuprofen gefunden.

Reproduktionstoxizität: Studien zur Reproduktionstoxizität bei Mäusen und Ratten ergaben weder für die einzelnen Wirkstoffe (ca. 100 mg/kg Ibuprofen; ca. 15 mg/kg Pseudoephedrinhydrochlorid) noch für eine Kombination derselben Hinweise auf maternale oder fetale Toxizität oder Teratogenität. In maternal toxischer Dosierung erwies sich Pseudoephedrinhydrochlorid bei der Ratte als fetotoxisch (vermindertes Fetusgewicht und verzögerte Ossifikation). Es wurden keine Fertilitätsstudien oder peri-postnatale Studien für Pseudoephedrinhydrochlorid durchgeführt.

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

Umwelttrisikobewertung: Ibuprofen stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
 Tablettenüberzug
 Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid
 Macrogol 3350
 Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 In der Originalverpackung aufbewahren. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminiumfolie).
 Packungen mit 6, 12 und 15 Filmtabletten.
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).
 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)

97699.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18. Januar 2019
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

