

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BoxaGrippal Erkältungstabletten 200 mg/30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine weiße Filmtablette enthält 200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephedrinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 84 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde Filmtabletten mit 11 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

BoxaGrippal Erkältungstabletten werden angewendet bei Jugendlichen ab 15 Jahren und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jugendliche (ab 15 Jahren) und Erwachsene nehmen 1 Tablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen und 30 mg Pseudoephedrinhydrochlorid), bei Bedarf kann die Einnahme alle 6 Stunden wiederholt werden.

Bei stärker ausgeprägten Symptomen können 2 Tabletten (entsprechend 400 mg Ibuprofen und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) eingenommen werden, im Bedarfsfall alle 6 Stunden bis zu einer Tageshöchst-dosis von 6 Tabletten (entsprechend 1200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid).

Die Tageshöchst-dosis von 6 Tabletten (entsprechend 1200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Die maximale Dauer der Anwendung beträgt 5 Tage.

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 angewendet werden, wenn sowohl die dekon-gestive Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid als auch die analgetische und/oder antipyretische Wirkung von Ibuprofen erforderlich werden. In Situationen, in denen die Beschwerden überwiegend *entweder* aus Schmerzen/Fieber *oder* nasaler Kongestion bestehen, wird die Anwendung von Arzneimitteln mit einem Wirkstoff empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ibuprofen, Pseudoephedrinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Patienten unter 15 Jahren;
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- Allergien oder Asthma in der Anamnese, ausgelöst durch Ibuprofen oder vergleichbare Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs);
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer entzündungshemmenden Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs);
- bestehende oder wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzerationen oder Blutungen);
- zerebrovaskuläre oder andere Blutungen;
- ungeklärte Störungen der Hämatopoese;
- schwere Leberinsuffizienz;
- schwere Niereninsuffizienz;
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- schwere oder nur unzureichend kontrollierte Hypertonie;
- 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;
- zerebrale Krampfanfälle in der Anamnese;
- Systemischer Lupus erythematodes;
- Kombination mit anderen oral oder nasal angewendeten vasokonstriktorisches wirksamen Arzneimitteln (Dekongestiva, wie z. B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin und Ephedrin) (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit Methylphenidat (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit nichtselektiven Monoamin-Oxidase-Hemmern (MAO-Inhibitoren) wie Tranylcypromin (siehe Abschnitt 4.5) oder Anwendung von MAO-Inhibitoren innerhalb der letzten zwei Wochen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten mit anderen

NSAIDs, die Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer enthalten, sollte vermieden werden.

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

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid

- Die Dosierung, die empfohlene maximale Behandlungsdauer (5 Tage) und die Gegenanzeigen sind unbedingt zu beachten (siehe Abschnitt 4.8).
- Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass beim Auftreten von Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Übelkeit oder jeglichen neurologischen Anzeichen (wie der Beginn oder die Verschlimmerung von Kopfschmerzen) die Behandlung abgebrochen werden muss.

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

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

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

- Hypertonie, Herzkrankheit, Hyperthyreose, Psychose oder Diabetes;
- gleichzeitige Anwendung von Migränetherapeutika, insbesondere vasokonstriktorische Mutterkornalkaloide (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid);
- systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenose: bei diesen Krankheiten besteht ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8);
- neurologische Symptome wie zerebrale 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 Erkältungstabletten nicht in Kombination mit Arzneimitteln anzuwenden, welche die Krampfschwelle herabsetzen (wie Terpendervative, 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 Erkältungstabletten mit anderen vasokonstriktorisch 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 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 I-131 in neuroendokrine Tumore vermindern und dadurch die Ergebnisse einer Szintigraphie beeinträchtigen.

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Ibuprofen

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

Gastrointestinale Wirkungen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAIDs berichtet und können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mit oder ohne Warnsymptome oder Hinweise auf gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese auftreten. Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, erhöht sich mit steigender NSAID-Dosis bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese (insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3)), und bei Patienten über 60 Jahre. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrigdosierter Acetylsalicyl-

säure 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 Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Phenprocoumon, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Im Falle von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen während der Behandlung mit BoxaGrippal 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 (2400 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. ≤ 1200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2400 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 (2400 mg/Tag) erforderlich sind.

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

Hautreaktionen

Unter NSAID-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-John-

son-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen besteht offenbar zu Beginn der Therapie, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollten BoxaGrippal Erkältungstabletten abgesetzt werden.

Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Ibuprofen

- Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Ibuprofen wird durch das Alter nicht verändert, daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht notwendig. Ältere Patienten sollten jedoch sorgfältig überwacht werden, da es bei ihnen häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, infolge einer NSAID-Therapie kommt.
- Vorsicht und besondere Überwachung ist notwendig, wenn Ibuprofen von Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (wie z. B. peptische Ulzerationen, Hiatushernie oder gastrointestinale Blutungen) angewendet wird.
- Zu Beginn der Behandlung ist 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 dehydratisierten Jugendlichen besteht die Gefahr einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- Im Falle des Auftretens von Sehstörungen während der Behandlung sollte eine vollständige ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden.

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

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

BoxaGrippal Erkältungstabletten enthalten in der empfohlenen Tageshöchstdosis 504 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz (z. B. Galactosämie, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption) sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 3

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pseudoephedrinhydrochlorid
 Obwohl zum Wirkstoff Pseudoephedrinhydrochlorid keine Studien zur Reproduktionstoxizität, Fertilität und postnatalen Entwick-

Kombination von Pseudoephedrinhydrochlorid mit:	Mögliche Reaktion:
Nichtselektive MAO-Inhibitoren (z. B. Tranylcypromin)	Paroxysmale Hypertonie oder Hyperthermie mit möglicherweise tödlichem Ausgang. Bedingt durch die lange Wirkung von MAO-Inhibitoren kann diese Wechselwirkung innerhalb eines 15-tägigen Zeitraumes nach Absetzen des MAO-Inhibitors auftreten.
Andere indirekt wirkende, oral oder nasal angewendete Sympathomimetika sowie Vasokonstriktoren oder α -Sympathomimetika, Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin, Methylphenidat	Risiko einer Vasokonstriktion und/oder einer akuten hypertensiven Krise.
Selektive reversible MAO-A-Inhibitoren, 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 Erkältungstabletten einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.
Guanethidin, Reserpin und Methyldopa	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

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 Erkältungstabletten und digoxinhaltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle von Digoxin-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Kortikosteroide	Diese können das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, erhöhen (gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen) (siehe Abschnitt 4.4).
Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Acetylsalicylsäure	Die gleichzeitige Verabreichung 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 verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).
Antikoagulantien (z. B. Phenprocoumon, Ticlopidin, Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab, Ilprost)	NSAIDs wie Ibuprofen können die Wirkung von Antikoagulantien verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten und Phenytoin kann zu erhöhten Blutspiegeln von Phenytoin führen. Eine Kontrolle von Phenytoin-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Lithium	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten und Lithium kann zu erhöhten Blutspiegeln von Lithium führen. Eine Kontrolle von Lithium-Serumspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Probenecid und Sulfinpyrazon	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	NSAIDs können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit einem Cyclooxygenasehemmer zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches üblicherweise reversibel ist. Daher sollte diese Kombination, insbesondere bei Älteren, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten auf eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme achten, und die Nierenfunktion sollte – sowohl zu Beginn der kombinierten Behandlung als auch in regelmäßigen Abständen danach – überwacht werden.

Fortsetzung Tabelle

Kaliumsparende Diuretika	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten und kaliumsparenden Diuretika kann zu Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle der Kalium-Serumspiegel wird empfohlen).
Methotrexat	Die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten innerhalb von 24 Stunden vor oder nach einer Methotrexatanwendung 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 Hämatoeme bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden.
Sulfonylharnstoffe	Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen NSAIDs und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bislang nicht beschrieben wurden, wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Kontrolle der Blutzuckerwerte als Vorsichtsmaßnahme empfohlen.
Chinolon-Antibiotika	Daten aus Tierstudien deuten darauf hin, dass NSAIDs das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Konvulsionsrisiko erhöhen können. Patienten, die NSAIDs und Chinolon-Antibiotika einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Krämpfe zu bekommen.
Heparine, <i>Ginkgo biloba</i>	Erhöhtes Blutungsrisiko.

lung vorliegen und obwohl dieser seit vielen Jahren ohne ersichtliche negative Folgen eine breite therapeutische Anwendung findet, ist ein erhöhtes Risiko aufgrund der vasokonstriktorischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid bei Anwendung während der Frühschwangerschaft nicht auszuschließen.

Ibuprofen

Während des dritten Trimenons ist Ibuprofen kontraindiziert, da das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus mit der Möglichkeit einer anhaltenden pulmonalen Hypertonie besteht. Das Einsetzen der Wehen kann verzögert und die Geburtsdauer verlängert werden, ebenso besteht eine höhere Blutungsneigung für Mutter und Kind.

Folglich ist die Anwendung von BoxaGrippal Erkältungstabletten kontraindiziert während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die wegen eines Kinderwunsches keine Kontrazeptiva anwenden.

Stillzeit

Pseudoephedrinhydrochlorid geht in die Muttermilch über.

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

Unter Berücksichtigung der potenziellen kardiovaskulären und neurologischen Effekte der Vasokonstriktoren ist die Einnahme von BoxaGrippal Erkältungstabletten während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Es liegt eine eingeschränkte Evidenz vor, dass Arzneistoffe, welche die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dieser Effekt ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

BoxaGrippal Erkältungstabletten haben einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Die Patienten müssen über das mögliche Auftreten von Schwindel und Sehstörungen (mögliche Nebenwirkungen von Ibuprofen) informiert werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Nach Anwendung von Ibuprofen sind Überempfindlichkeitsreaktionen folgender Art berichtet worden:

- (a) Unspezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie
- (b) Respiratorische Reaktivität einschließlich Asthma, schweres Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe
- (c) Unterschiedliche Hauterkrankungen, wie verschiedene Hautausschläge, Pruritus, Urticaria, Purpura, Angioödeme 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 einigen Fällen Symptome einer aseptischen Meningitis wie Nackensteife, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Fieber oder Desorientiertheit beobachtet.

Im Zusammenhang mit einer NSAID-Therapie wurde von Ödemen, Hypertonie und Herzinsuffizienz berichtet.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2400 mg/Tag) mög-

licherweise 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 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 Erkältungstabletten sofort abbrechen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben haben, sollten sie schwere Nebenwirkungen feststellen.

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

Siehe Tabelle auf Seite 5

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.

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 Urticaria, 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
Psychiatrische Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Psychotische Reaktionen, Depression
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Unruhe, Halluzinationen, Ängstlichkeit, Verhaltensstörungen, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Ibuprofen	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Unruhe, Reizbarkeit oder Müdigkeit
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Krampfanfälle, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Ibuprofen	Gelegentlich	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ibuprofen	Selten	Tinnitus
Herzkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmie
Gefäßkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Ibuprofen	Häufig	Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation, leichter gastrointestinaler Blutverlust, der in seltenen Fällen eine Anämie zur Folge haben kann
	Ibuprofen	Gelegentlich	Ulcus ventriculi mit Blutungen und/oder Perforation, Gastritis, ulzeröse Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4)
	Ibuprofen	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	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 Unterhautzellgewebes	Ibuprofen	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge
	Ibuprofen	Sehr selten	Bullöse Exantheme wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie, schwere Hautinfektionen, Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion
	Ibuprofen	Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Lichtempfindlichkeitsreaktion
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Schwere Hautreaktionen, einschließlich akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ibuprofen	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut
	Ibuprofen	Sehr selten	Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Miktionsstörungen

4.9 Überdosierung

Die klinischen Auswirkungen einer Überdosierung mit diesem Arzneimittel sind wahrscheinlich eher auf Pseudoephedrinhydrochlorid zurückzuführen als auf Ibuprofen. Die Auswirkungen korrelieren nicht hinreichend mit der eingenommenen Dosis aufgrund der interindividuellen Empfindlichkeit gegenüber sympathomimetischen Eigenschaften.

Symptome der sympathomimetischen Wirkung

ZNS-Depression: z. B. Sedierung, Apnoe, Zyanose, Koma

ZNS-Stimulation (mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Kindern): z. B. Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Krampfanfälle, Tremor

Neben den oben genannten unerwünschten Wirkungen können folgende Symptome

auftreten: Hypertensive Krisen, Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche und Muskelverspannungen, Euphorie, Erregungszustände, Durst, Brustschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Ataxie, verschwommenes Sehen, Hypotonie

Symptome, bedingt durch das Vorliegen von Ibuprofen (zusätzlich zu den oben genannten, als unerwünschte Wirkungen auf-

geführten gastrointestinalen und neurologischen Symptomen)

Schläfrigkeit, Nystagmus, Tinnitus, Hypotonie, Bewusstlosigkeit. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
 Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

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

Elektrolyte sollten kontrolliert und ein EKG durchgeführt werden. Im Falle von kardiovaskulärer Instabilität und/oder symptomatischer Elektrolyt-Verschiebung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: R05X

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Kombinationen von Erkältungspräparaten

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

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

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

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigten, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ibuprofen

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration wird ungefähr 90 Minuten nach Einnahme erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis ist die maximale Plasmakonzentration bei gesunden Erwachsenen proportional zur verabreichten Dosis (C_{max} $17 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ 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 Glucuronsäure-Konjugate. Eine vollständige Elimination erfolgt binnen 24 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 2 Stunden.

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

Die Pharmakokinetik von Ibuprofen bei therapeutischer Dosierung ist linear.

Pseudoephedrinhydrochlorid

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 Wirkungsmechanismen von Ibuprofen (nicht-steroidale 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. Bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid traten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen auf. Daher sind additive, synergistische und potenzierende Effekte für die fixe Kombination aus Ibuprofen und Pseudoephedrinhydrochlorid in äquipotenten Dosierungen bei Mensch und Tier nicht zu erwarten. Dies wird auch durch das Fehlen kompetitiver Stoffwechselwege gestützt. Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass sich die Sicherheitsspannen der einzelnen Wirkstoffe in der fixen Kombination verändern.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
 Mikrokrystalline Cellulose
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
 Hochdispertes Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid (E 171)
 Macrogol 3350
 Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminiumfolie)
 Packungen mit 10 bzw. 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 65926 Frankfurt am Main
 Postanschrift:
 Postfach 80 08 60
 65908 Frankfurt am Main
 Telefon: 0800 56 56 010
 Telefax: 0800 56 56 011
 E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 85528.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

24. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt