

BoxaGrippal® 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:

Eine Filmtablette enthält 84 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weißer, runde Filmtabletten mit 11 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Linderung der Verstopfung von Nase und Nebenhöhlen, verbunden mit Kopfschmerzen, Fieber, Schmerzen und anderen Erkältungsbeschwerden.

BoxaGrippal wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren.

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.

Im Falle von stärker ausgeprägten Symptomen können 2 Tabletten (entsprechend 400 mg Ibuprofen und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) eingenommen werden, im Bedarfsfall alle 6 Stunden bis zu einer Tageshöchstdosis von 6 Tabletten (entsprechend 1.200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid).

Die Tageshöchstdosis von 6 Tabletten (entsprechend 1.200 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 Kombinationspräparat sollte angewendet werden, wenn sowohl die dekongestive Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid als auch die analgetische und/oder antipyretische Wirkung von Ibuprofen benötigt werden. In Situationen, in denen die Beschwerden überwiegend entweder aus Schmerzen/Fieber oder nasaler Kongestion bestehen, wird die Anwendung von Monopräparaten empfohlen.

Kinder und Jugendliche

BoxaGrippal ist bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn dieses Arzneimittel bei Jugendlichen länger als 3 Tage erforderlich ist oder sich die Symptome verschlechtern, sollte ein Arzt konsultiert 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);
- Fälle bekannter Allergien oder von Asthma in der Anamnese, welche durch die Einnahme von Ibuprofen oder vergleichbaren Wirkstoffen wie anderen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) oder Acetylsalicylsäure ausgelöst wurden;
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer entzündungshemmenden Therapie mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs);
- 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;
- anamnestisch bekannter Schlaganfall oder Vorliegen von Risikofaktoren für einen Schlaganfall (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid);
- schwere Koronarinsuffizienz;
- Risiko eines Engwinkelglaukoms;

- Risiko der Harnretention aufgrund von urethroprostatistischen Beschwerden;
- in der Vergangenheit erlittener Myokardinfarkt;
- Krampfanfälle in der Anamnese;
- Fälle eines systemischen Lupus erythematoses;
- Kombination mit anderen vasokonstriktorisch wirksamen Arzneimitteln, die zur Behandlung der nasalen Kongestion entweder oral oder nasal angewendet werden (z.B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin und Ephedrin), sowie mit Methylphenidat (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit nichtselektiven Monoamin-Oxidase-Hemmern (MAO-Inhibitoren) wie Iproniazid (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 mit anderen NSARs, die Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer enthalten, sollte vermieden werden.

Unerwünschte Wirkungen können vermieden werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe „Gastrointestinale Wirkungen“ und „Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen“ weiter unten).

Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid

- Es ist unbedingt erforderlich, die Dosierung, die empfohlene maximale Behandlungsdauer (5 Tage) zu befolgen und die Gegenanzeigen zu beachten (siehe Abschnitt 4.8).
- 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 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.

In folgenden Fällen sind Patienten anzuweisen, vor der Anwendung dieses Arzneimittels ärztlichen Rat einzuholen:

- Hypertonie, Herzkrankheit, Hyperthyreose, Psychose oder Diabetes;
- gleichzeitige Anwendung mit Wirkstoffen zur Behandlung von Migräne, insbesondere vasokonstriktorisch wirksame Mutterkornalkaloide wie Ergotamin (aufgrund der α -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid);
- systemischer Lupus erythematoses (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; Von diesen ist nach der systemischen Anwendung von Vasokonstriktoren berichtet worden, insbesondere während febriler Episoden oder im Falle der Überdosierung. Das Auftreten dieser Symptome bei pädiatrischen Patienten wurde häufiger berichtet.

Es wird daher empfohlen:

- BoxaGrippal nicht in Kombination mit Arzneimitteln zu verordnen, welche die Krampfschwelle herabsetzen, wie Terpenderivate, 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 mit anderen vasokonstriktorisch wirksamen Arzneimitteln hinzuweisen.

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

Ältere Patienten können empfindlicher im Hinblick auf ZNS-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 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

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 NSARs auf. Die Anwendung von BoxaGrippal kann einen akuten Asthmaanfall auslösen, insbesondere bei Patienten, die auf Acetylsalicylsäure oder andere NSARs allergisch reagieren (siehe Abschnitt 4.3).

Gastrointestinale Wirkungen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSARs 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 NSAR-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 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 Kortikosteroide, 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 ist die Behandlung sofort abzusetzen. NSARs 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 bei hohen Dosen (2.400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall assoziiert ist. Insgesamt weisen die epidemiologischen 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.

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

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwere Hautreaktionen, einige davon mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-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 auftreten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte BoxaGrippal 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 unerwünschten Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, infolge einer NSAR-Therapie kommt.
- Vorsicht und besondere Überwachung ist notwendig, wenn Ibuprofen Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (wie z.B. peptische Ulzerationen, Hiatushernie oder gastrointestinale Blutungen) verordnet 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.
- Es besteht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung bei dehydrierten Jugendlichen.
- 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 angehalten werden einen Arzt aufsuchen.

Dieses Arzneimittel enthält 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

Kombination von Pseudoephedrinhydrochlorid mit:	Mögliche Reaktion:
Nichtselektive MAO-Inhibitoren (z.B. Iproniazid)	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 applizierte Sympathomimetika sowie Vasokonstriktoren oder α -Sympathomimetika, Phenylpropanolamin, Phe-nylephrin, 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 einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.
Guanethidin, Reserpin und Methyldopa	Die Wirkung von Pseudoephedrin-hydrochlorid kann abgeschwächt werden.
Trizyklische Antidepressiva	Die Wirkung von Pseudoephedrin-hydrochlorid 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 NSARs (inklusive Salicylaten)	Die gleichzeitige Anwendung verschiedener NSARs kann das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen durch einen synergistischen Effekt erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSARs ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Digoxin	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal und Digoxinpräparaten kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Präparate führen. Eine Kontrolle von Digoxin-Blutspiegeln ist bei korrekter Anwendung (über maximal 5 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
Kortikosteroide	Diese können das Risiko von unerwünschten Ereignissen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, erhöhen (gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen)–siehe Abschnitt 4.3.
Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Niedrigdosierte Acetylsalicylsäure	<p>Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen.</p> <p>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).</p>
Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, Ticlopidin, Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab, Iloprost)	NSARs wie Ibuprofen können die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal und Phenytoinpräparaten kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Präparate führen. Eine Kontrolle von Phenytoin-Blutspiegeln 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 und Lithiumpräparaten kann zu erhöhten Blutspiegeln dieser Präparate führen. Eine Kontrolle von Lithium-Blutspiegeln 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	NSARs können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit einem Cyclooxygenasehemmer zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches üblicherweise reversibel ist. Daher sollte diese Kombination, insbesondere bei Älteren, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten auf eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme achten, und die Nierenfunktion sollte–sowohl zu Beginn der kombinierten Behandlung als auch in regelmäßigen Abständen danach–überwacht werden.
Kaliumsparende Diuretika	Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal und kaliumsparenden Diuretika kann zu Hyperkaliämie führen (eine Kontrolle der Kalium-Blutspiegel wird empfohlen).
Methotrexat	Die Anwendung von BoxaGrippal 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 NSARs 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 NSARs und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bislang nicht beschrieben wurden, wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Kontrolle der Blutglucosewerte als Vorsichtsmaßnahme empfohlen.
Chinolon-Antibiotika	Daten aus Tierstudien deuten darauf hin, dass NSARs das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Konvulsionsrisiko erhöhen können. Patienten, die NSARs und Chinolon-Antibiotika einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Krämpfe zu bekommen.
Heparine, Ginkgo biloba	Erhöhtes Blutungsrisiko

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pseudoephedrinhydrochlorid

Obwohl keine Studien zur Reproduktionstoxizität, Fertilität und postnatalen Entwicklung unter Pseudoephedrinhydrochlorid vorliegen und obwohl Pseudoephedrinhydrochlorid seit vielen Jahren eine breite therapeutische Anwendung findet, ohne dass negative Folgen ersichtlich wurden, 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 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 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 hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten müssen über das mögliche Auftreten der mit Ibuprofen in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen 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, An-

gioödeme 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, Vomitus, Fieber oder Benommenheit beobachtet.

Im Zusammenhang mit einer NSAR-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 (z.B. 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 sofort abzusetzen 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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Exazerbation infektiöser Entzündungen (z.B. nekrotisierende Faszitis), aseptische Meningitis (Nackensteife, Kopfschmerzen, Nausea, Vomitus, Fieber oder Benommenheit 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 Gesichtsoedem, 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
Herzerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmie, Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Ibuprofen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ibuprofen	Häufig	Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Nausea, Vomitus, 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, Vomitus, 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, interstielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Miktionsstörungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

Symptome der sympathomimetischen Wirkung

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

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

Neben den oben genannten unerwünschten Wirkungen können folgende Symptome auftreten: Hypertensive Krisen, Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche und Muskelverspannungen, Euphorie, Erregungszustände

de, Durst, Brustschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Ataxie, verschwommenes Sehen, Hypotonie.

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

Schläfrigkeit, Nystagmus; Tinnitus, Hypotonie, Bewusstlosigkeit

Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann 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 symptomatischem Elektrolyt-Ungleichgewicht sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Kombinationspräparate gegen Erkältungskrankheiten

ATC-Code: R05X

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

Ibuprofen ist ein NSAR 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 ist eine Kombination aus einem Vasokonstriktor (Pseudoephedrinhydrochlorid) und einem NSAR in einer analgetischen, antipyretischen und antiinflammatorischen Dosierung (Ibuprofen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrigdosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitivhemmen 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 oraler 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. Es wird zu 90% metabolisiert und 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 durch 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%) über den

Urin 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 unzureichende Toxizitätsdaten vor.

Basierend auf den unterschiedlichen Wirkungsmechanismen 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. gastrointestinale Läsionen bei Ibuprofen sowie hämodynamische Effekte und Effekte auf das ZNS bei Pseudoephedrinhydrochlorid. 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

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol/PEG 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

Blisterpackung (PVC/PVDC/Aluminiumfolie)

Packungen zu 10 und 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

1–31668

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Oktober 2012 / 1. Dezember 2017

10. Stand der Information

November 2019

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezeptfrei, apothekenpflichtig mit W12.