

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Weißer, runder Filmtablette 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 Filmtablette (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 Filmtabletten (entsprechend 400 mg Ibuprofen und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid) eingenommen werden, im Bedarfsfall alle 6 Stunden bis zu einer Tageshöchstdosis von 6 Filmtabletten (entsprechend 1 200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrinhydrochlorid).

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

Die maximale Dauer der Anwendung beträgt 5 Tage.

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

Dieses 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 Filmtabletten 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;
- Fälle bekannter Allergien oder von Asthma in der Anamnese, welche durch die Einnahme von Ibuprofen oder vergleichbaren Wirkstoffen wie anderen nicht-steroidalen; entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR) oder Acetylsalicylsäure ausgelöst wurden;
- gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese im Zusammenhang mit einer entzündungshemmenden Therapie mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR);
- 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, akute oder chronische Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz;
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- schwere Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie;
- schwere koronare Herzkrankheit;
- Risiko eines Engwinkelglaukoms;
- Risiko der Harnretention aufgrund von urethroprostatischen Beschwerden;
- Krampfanfälle in der Anamnese;
- Fälle eines systemischen Lupus erythematodes;
- Kombination mit anderen vasokonstriktorisch wirksamen Arzneimitteln, die zur Behandlung der nasalen Kongestion entweder oral oder nasal angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit nichtselektiven Monoamin-Oxidase-Hemmern (MAO-Inhibitoren) oder Anwendung von MAO-Inhibitoren innerhalb der letzten zwei Wochen;
- Patienten mit starker Dehydration (verursacht durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).
- Drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.6)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die gleichzeitige Anwendung von BoxaGrippal mit anderen NSAR, 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).

#### *Schwere Hautreaktionen*

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

### ***Besondere Warnhinweise im Zusammenhang mit Pseudoephedrinhydrochlorid***

Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn Patienten Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, oder jegliche neurologische Symptome, wie das Auftreten oder die Verschlimmerung von Kopfschmerzen, entwickeln.

#### *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.

BoxaGrippal sollte nur auf ärztlichen Rat angewendet werden bei Patienten mit:

- Hypertonie
- Herzkrankheit
- Schlaganfall
- Hyperthyreose
- Psychose
- Diabetes
- Gleichzeitige Anwendung mit Methylphenidat oder Wirkstoffen zur Behandlung von Migräne, insbesondere vasokonstriktorisch wirksame Mutterkornalkaloide (aufgrund der  $\alpha$ -sympathomimetischen Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid); (siehe Abschnitt 4.5).

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

#### *Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)*

Fälle von PRES und RCVS wurden bei der Anwendung Pseudoephedrin-haltiger Arzneimittel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko ist bei Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder mit schwerer akuter oder chronischer Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz erhöht (siehe Abschnitt 4.3).

Pseudoephedrin sollte abgesetzt und sofort ein Arzt aufgesucht werden, wenn folgende Symptome auftreten: plötzliche starke Kopfschmerzen oder Donnerschlagkopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und/oder Sehstörungen. Die meisten gemeldeten Fälle von PRES und RCVS verschwanden nach Absetzen und entsprechender Behandlung.

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

### ***Gastrointestinale Wirkungen***

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR 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. NSAR 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.  $\leq 1\ 200$  mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2 400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2 400 mg/Tag) erforderlich sind.

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

Es wurden Fälle von Kounis-Syndrom bei Patienten, die mit Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln wie BoxaGrippal behandelt wurden, berichtet. Das Kounis-Syndrom wurde definiert als kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen oder überempfindlichen Reaktion, die mit einer Verengung der Koronararterien einhergeht und zu einem Myokardinfarkt führen kann.

#### *Schwere Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)*

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

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

#### *Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen*

BoxaGrippal kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn BoxaGrippal zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

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

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

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

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Einnahme/Anwendung von BoxaGrippal muss die Therapie abgebrochen werden. Medizinisch notwendige Maßnahmen müssen entsprechend den Symptomen vom medizinischen Fachpersonal eingeleitet werden.

#### *Fixes Arzneimittelexanthem (FDE)*

Im Zusammenhang mit Ibuprofen wurden Fälle von Fixem Arzneimittelexanthem (FDE) berichtet. Ibuprofen soll bei Patienten, bei denen eine Ibuprofen-bedingte FDE aufgetreten ist, nicht wieder eingesetzt werden. Potenzielle Kreuzreaktivität kann mit anderen NSAR auftreten.

#### *Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit BoxaGrippal wurde über eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Patienten sind über die Anzeichen und

Symptome schwerer Hautmanifestationen zu informieren und sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung ist beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Hautüberempfindlichkeit abbrechen.

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

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

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

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

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

#### ***Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Ibuprofen***

- Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Ibuprofen wird durch das Alter nicht verändert, daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht notwendig. Ältere Patienten sollten jedoch sorgfältig überwacht werden, da es bei ihnen häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, infolge einer NSAR-Therapie kommt.
- Vorsicht und besondere Überwachung sind notwendig, wenn Ibuprofen Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (wie z. B. peptische Ulzerationen, Hiatushernie oder gastrointestinale Blutungen) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) angewendet wird.
- Zu Beginn der Behandlung ist eine engmaschige Überwachung der Harnproduktion sowie der Nierenfunktion bei Patienten erforderlich, die an Herzinsuffizienz oder chronischen Leber- und Nierenfunktionsstörungen leiden; ferner auch bei Patienten, die Diuretika einnehmen oder infolge eines größeren chirurgischen Eingriffes an einer Hypovolämie leiden, sowie speziell bei älteren Patienten.
- 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

BoxaGrippal enthält Lactose.

Dieses Arzneimittel enthält 84 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette (bis zu 504 mg in der empfohlenen Tageshöchstdosis). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

BoxaGrippal enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<b>Gleichzeitige Anwendung von Pseudoephedrinhydrochlorid mit:</b>	<b>Mögliche Reaktion:</b>
Nichtselektive MAO-Inhibitoren	Paroxysmale Hypertonie oder Hyperthermie mit möglicherweise tödlichem Ausgang. Bedingt durch die lange Wirkung von MAO-Inhibitoren kann diese Wechselwirkung innerhalb eines 14-tägigen Zeitraumes nach Absetzen des MAO-Inhibitors auftreten. Daher ist die Anwendung von BoxaGrippal zusammen mit MAO-Hemmern bzw. bei Behandlung mit MAO-Hemmern in den vorangegangenen zwei Wochen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sympathomimetika oder Vasokonstriktoren	Kann additive kardiovaskuläre Wirkungen haben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Flüchtige halogenierte Anästhetika	Perioperative akute Hypertonie. Im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffes wird empfohlen, BoxaGrippal einige Tage vor dem Eingriff abzusetzen.
Antihypertensiva, die die Aktivität des Sympathikus beeinträchtigen	Verminderung der gekongestiven Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid.
Trizyklische Antidepressiva	Die Wirkung von Pseudoephedrinhydrochlorid kann abgeschwächt oder verstärkt werden.
Digitalisglycoside, Chinidin oder trizyklische Antidepressiva	Gehäuftes Auftreten von Arrhythmien.
Antihypertensive Arzneimittel, die die Aktivität des Sympathikus beeinträchtigen	Verminderung der antihypertensiven Wirkung der antihypertensiven Arzneimittel

<b>Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:</b>	<b>Mögliche Reaktion:</b>
Andere NSAR (inklusive Salicylaten)	Die gleichzeitige Anwendung verschiedener NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen durch einen synergistischen Effekt erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR 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).
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)	NSAR 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	NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydratisierte 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 NSAR 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 NSAR 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 NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Konvulsionsrisiko erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolon-Antibiotika einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Krämpfe zu bekommen.
Heparine, <i>Ginkgo biloba</i>	Erhöhtes Blutungsrisiko.
CYP2C9-Inhibitoren	Eine gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen mit CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um annähernd 80 bis 100 % erhöhte S(+)-Ibuprofen-Exposition gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn starke CYP2C9-Inhibitoren gleichzeitig verabreicht werden, insbesondere wenn hochdosiertes Ibuprofen (2 400 mg/Tag) entweder mit Voriconazol oder mit Fluconazol verabreicht wird.
Mifepriston	NSAR sollten 8-12 Tage nach der Verabreichung von Mifepriston nicht angewendet werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston verringern können.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons sollte die Anwendung von BoxaGrippal vermieden werden. Wenn ein Arzt eine Behandlung für notwendig erachtet, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

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

#### *Pseudoephedrinhydrochlorid*

Die Erfahrung mit der Anwendung von Pseudoephedrin in der Schwangerschaft ist mäßig, aber die Datenqualität ist oft nicht ausreichend und die Ergebnisse sind widersprüchlich. Während das Gesamtrisiko für Missbildungen nicht erhöht war, gab es in mindestens einer Fall-Kontroll-Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Gastroschisis und Pseudoephedrin. Einige andere Fall-Kontroll-Studien fanden ebenfalls erhöhte Risiken, aber die Signifikanz wurde nicht erreicht.

Tierexperimentelle Studien sind im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3).

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

## *Ibuprofen*

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann sich nachteilig auf die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fötale Entwicklung auswirken. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie für Herzfehlbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und Dauer der Therapie zunimmt.

Bei Tieren hat sich gezeigt, dass die Verabreichung eines Prostaglandinsynthesehemmers zu einem erhöhten Prä- und Postimplantationsverlust und einer embryofetalen Letalität führt. Darüber hinaus wurde bei Tieren, die während der organogenetischen Phase einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten, über erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, berichtet.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von BoxaGrippal 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 Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Somit sollte BoxaGrippal während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn BoxaGrippal 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 Anwendung von BoxaGrippal ab der 20.

Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. BoxaGrippal sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

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

Daher ist BoxaGrippal im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert.

## **Stillzeit**

Pseudoephedrinhydrochlorid geht in die Muttermilch über.

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

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

## **Fertilität**

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

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

BoxaGrippal hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen Schwindel, Halluzinationen, ungewöhnliche Kopfschmerzen und Sehstörungen auftreten, sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Bei einmaliger oder kurzzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels sind in der Regel keine Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

#### **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, 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 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 200 mg/30 mg - Filmtabletten sofort abzusetzen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben haben, sollten sie schwere Nebenwirkungen feststellen.

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

#### **Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Ibuprofen	Sehr selten	Exazerbation infektiöser Entzündungen (z. B. nekrotisierende Fasziiitis), aseptische Meningitis (Nackensteife, Kopfschmerzen, Nausea, Vomitus, Fieber oder Benommenheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen [SLE, Mischkollagenosen])
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Ibuprofen	Sehr selten	Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Ibuprofen	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria, Pruritus und Asthmaanfällen (mit Blutdruckabfall)
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Ibuprofen	Sehr selten	Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen; diese können sich als Gesichtssödem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock äußern
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Ibuprofen	Sehr selten	Psychotische Reaktionen, Depression
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Unruhe, Halluzinationen, Ängstlichkeit, Nervosität, manische Symptome wie, Schlaflosigkeit, Hochstimmung oder gereizte Stimmung, übersteigertes Selbstwertgefühl, erhöhte Aktivität oder Unruhe, Gedankenrasen, schnelles Sprechen und Ablenkbarkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Ibuprofen	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, Unruhe, Reizbarkeit oder Müdigkeit
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Schlaganfall, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Krampfanfälle, Somnolenz, Tremor, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Reversibles zerebrales

			Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b>	Ibuprofen	Gelegentlich	Sehstörungen
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Ischämische Optikusneuropathie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Ibuprofen	Selten	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	Ibuprofen	Sehr selten	Palpitationen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
		Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Ibuprofen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie, Vaskulitis
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Hypertonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	Ibuprofen	Häufig	Dyspepsie, Pyrosis, 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, verminderter Appetit, ischämische Kolitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Ibuprofen	Sehr selten	Leberfunktionsstörungen, Leberschäden (insbesondere bei der Langzeittherapie), Leberversagen, akute Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Ibuprofen	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge
	Ibuprofen	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema

			multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Alopezie, schwere Hautinfektionen, Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion
	Ibuprofen	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Lichtempfindlichkeitsreaktion, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Fixes Arzneimittlexanthem (FDE)
	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Schwere Hautreaktionen, einschließlich akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	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	Dysurie, Harnretention
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Ermüdung, Durst, Schmerzen im Brustbereich, Asthenie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Pseudoephedrinhydrochlorid	Nicht bekannt	Atemnot

*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, Konvulsionen, 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 aufgeführten gastrointestinalen und neurologischen Symptomen)*

Schläfrigkeit, Nystagmus; Tinnitus, Hypotonie, Bewusstlosigkeit

Bei schwerwiegenden Vergiftungen 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 höherer als der empfohlenen Dosen oder bei Überdosierung kann es zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie kommen.

##### *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**

ATC-Code: R05X  
Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Kombinationspräparate gegen Erkältungskrankheiten

### Wirkmechanismus

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).

### Pharmakodynamische Effekte

#### 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.

### *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 %) 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 Menschen und Tieren 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**

Z.Nr.: 1-31668

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.10.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.06.2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

11.2024

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei, apothekenpflichtig mit W12