ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ThomaDuo 400 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen und 100 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Weiße, länglich geformte Filmtablette in einer Größe von 17,8 mm x 8,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ThomaDuo wird angewendet bei Erwachsenen zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen wie Zahnschmerzen oder Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei akuten mäßig starken Schmerzen wird die Einnahme von 1 Filmtablette ThomaDuo (entsprechend 400 mg Ibuprofen und 100 mg Coffein) empfohlen. Nach 6–8 Stunden kann eine weitere Filmtablette eingenommen werden, wobei eine Tageshöchstdosis von 1.200 mg Ibuprofen und 300 mg Coffein (entsprechend 3 Tabletten täglich) nicht überschritten werden darf. Die Behandlungsdauer darf 3 Tage nicht überschreiten.

Bei leichten Schmerzzuständen oder einer längeren Behandlungsdauer als 3 Tage wird ThomaDuo nicht empfohlen. In diesem Fall ist eine Behandlung mit einem Arzneimittel, das nur einen Wirkstoff enthält, in der niedrigsten wirksamen Dosis (z. B. Ibuprofen 200 mg) zu erwägen.

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten erforderlichen Zeitraum zur Kontrolle der Symptome angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Es wurden keine klinischen Studien an älteren Patienten durchgeführt, daher können keine besonderen Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Da bei älteren Patienten ein höheres Risiko für das Auftreten von unerwünschten Reaktionen auf NSAR und/oder Coffein besteht (siehe Abschnitt 4.4), wird bei ihnen eine besonders sorgfältige Kontrolle empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, es ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). (Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, es ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). (Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von ThomaDuo ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tabletten sind unzerkaut mit einem Glas Wasser einzunehmen.
Patienten mit empfindlichem Magen wird empfohlen, ThomaDuo zu den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmen, Asthma, Rhinitis, Angioödeme oder Urtikaria) nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese,
- Blutbildungsstörungen unbekannter Ursache,
- aktive oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene oder bereits bestehende peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung),
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie in der Anamnese,
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen,
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV),
- schweres Leberversagen, schweres Nierenversagen,
- Schwangerschaft im dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6),
- starke Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Durchfall oder nicht ausreichende Flüssigkeitsaufnahme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird, der erforderlich ist, um die Symptome zu kontrollieren (siehe unten, gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen, die verschlimmert werden können:
- systemischer Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) – erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).
- angeborene Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie),
- Erkrankungen im Magen-Darm-Trakt und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) (siehe Abschnitt 4.8),

- Hypertonie und/oder Herzfunktionsstörung, da sich die Nierenfunktion verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8),
- eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.8),
- Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8),
- unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei Patienten mit einer allergischen Disposition gegenüber anderen Substanzen, da es bei ihnen auch zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ibuprofen kommen kann,
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können in Form von Asthmaanfällen (analgetisches Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria auftreten.

Gastrointestinale (GI) Wirkungen
Die gleichzeitige Einnahme von ThomaDuo mit NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, erhöht das Risiko für unerwünschte Wirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und sollte vermieden werden.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome oder gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auf.
Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforation steigt bei höheren NSAR-Dosen, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere bei kompliziertem Verlauf mit Blutung oder Perforation, sowie bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten eine Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Eine Kombinationstherapie mit protektiv wirkenden Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonen-Pumpenhemmern) sollte bei diesen Patienten erwogen werden, ebenso wie bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung oder andere Arzneimittel benötigen, durch die eine Zunahme des gastrointestinalen Risikos gegeben ist (siehe Abschnitt 4.5).

Der Patient ist anzuweisen, das Arzneimittel sofort abzusetzen und unverzüglich einen Arzt zu konsultieren, falls starke Oberbauchschmerzen, Meläna oder Hämatemesis auftreten. Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere ältere Patienten, sollten angewiesen werden, ihren Arzt über jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) zu informieren, insbesondere am Anfang der Behandlung.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Corticosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) (siehe Abschnitt 4.5).

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

In Ausnahmefällen kann es zum Auftreten von schwerwiegenden infektiösen Haut- und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. Es ist empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizelleninfektion zu vermeiden.

Fixes Arzneimittelexanthem und generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem
Fälle von fixem Arzneimittelexanthem (FDE) inklusive generalisiertem bullösem fixen Arzneimittelexanthem (GBFDE) wurden im Zusammenhang mit Ibuprofen berichtet. Ibuprofen darf nicht erneut von Patienten angewendet werden, die in der Vergangenheit von FDE oder GBFDE im Zusammenhang mit Ibuprofen betroffen waren.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen
ThomaDuo 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 ThomaDuo zur Behandlung von 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.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen
Bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese ist vor Beginn einer Behandlung Vorsicht geboten, da Flüssigkeitseinlagerung, Hypertension und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei hohen Dosen (2.400 mg täglich) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt und Schlaganfall) einhergehen kann. Insgesamt deuten epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z. B. ≤1.200 mg täglich) mit einem erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse in Zusammenhang steht.

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestivem Herzversagen (NYHA-Klasse II–III), bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Erkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Ibuprofen behandelt werden, wobei hohe Dosen (2.400 mg/Tag) zu vermeiden sind.

Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Beginn einer längerfristigen Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden, insbesondere, wenn hohe Dosen Ibuprofen (2400 mg täglich) erforderlich sind.

Während der Behandlung mit **ThomaDuo** wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Als Kounis-Syndrom werden kardiovaskuläre Symptome bezeichnet, die als Folge einer allergischen Reaktionoder einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, mit einer Verengung von Koronararterien einhergehen und möglicherweise zu einem Herzinfarkt führen.

Überempfindlichkeit
Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Gesichtsödem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock) nach Einnahme von

ThomaDuo muss die Therapie abgebrochen werden. Der Patient sollte angewiesen werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Wirkungen auf Leber-, Nieren- und Blutwerte
Ibuprofen kann vorübergehend die Thrombozytenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Ibuprofen ist eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nieren- als auch der Blutparameter erforderlich. Erste Anzeichen von hämatopoetischen Störungen können Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeähnliche Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen sein.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere die Kombination mehrerer analgetischer Wirkstoffe, zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Das Risiko ist möglicherweise erhöht bei körperlicher Belastung einhergehend mit Salzverlust und Dehydratation. Dies ist zu vermeiden.

Langfristige Anwendung von Analgetika
Bei langfristiger Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln zur Behandlung von Kopfschmerzen können sich diese verschlimmern. Wenn diese Situation eintritt bzw. ein diesbezüglicher Verdacht besteht, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerzen durch übermäßigen Arzneimittelgebrauch sollte bei Patienten gestellt werden, die häufige oder tägliche Kopfschmerzen trotz (oder wegen) des regelmäßigen Gebrauchs von Kopfschmerzmitteln haben.

Gleichzeitiger Alkoholkonsum
Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Alkoholkonsum wirkstoffbedingte unerwünschte Wirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Ophthalmologische Effekte
Wenn während der Behandlung mit Ibuprofen Augenerkrankungen auftreten, ist die Behandlung abzubrechen und ophthalmologische Untersuchungen sind durchzuführen.

Coffein
Eine übermäßige Aufnahme von Coffein (z. B. durch Kaffee, Tee, Nahrungsmittel, andere Arzneimittel und Getränke) sollte während der Einnahme dieses Arzneimittels vermieden werden (siehe Abschnitt 4.9).

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Coffein bei Patienten mit Hyperthyreose (Risiko für Coffein-induzierte Nebenwirkungen) oder Arrhythmien angewendet wird.

<u>Besondere Patientengruppen</u>
Bei älteren Patienten besteht ein höheres Risiko für das Auftreten von unerwünschten Reaktionen auf NSAR, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können.

In den ersten Phasen der Behandlung ist eine sorgfältige Überwachung der Urinausscheidung und der Nierenfunktion erforderlich bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten mit chronisch eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, mit Diuretika behandelten Patienten, Patienten mit Hypovolämie aufgrund eines größeren chirurgischen Eingriffs und vor allem bei älteren Patienten.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	**Mögliche Wirkungen:**
Andere NSAR einschließlich Salicylate:	Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen aufgrund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Digoxin:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxinhaltigen Arzneimitteln kann zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle der Digoxin-Serumspiegel ist bei Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer (maximal 3 Tage) nicht erforderlich.
Corticosteroide:	Corticosteroide können das Risiko für unerwünschte Wirkungen, insbesondere im Magen-Darm-Trakt (z. B. gastrointestinale Ulzera oder Blutungen), erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
Thrombozytenaggregationshemmer:	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Acetylsalicylsäure:	Generell wird die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure aufgrund einer möglichen Häufung von Nebenwirkungen nicht empfohlen. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen möglicherweise die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation bei gleichzeitiger Anwendung kompetitiv hemmt. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).
Antikoagulanzien:	NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Phenytoinhaltigen Arzneimitteln kann zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Arzneimittel führen. Eine

	Kontrolle der Phenytoin-Serumspiegel ist bei Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer (maximal 3 Tage) nicht erforderlich.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Lithium:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Lithiumhaltigen Arzneimitteln kann zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle der Lithium-Serumspiegel ist bei Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer nicht erforderlich (maximal 3 Tage).
Probenecid und Sulfinpyrazon:	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten:	NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten und Arzneimitteln, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, und die Nierenfunktion sollte bei Einleitung einer Kombinationstherapie sowie später in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
Kaliumsparende Diuretika:	Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie führen. Eine Kontrolle des Kalium-Serumspiegels wird empfohlen.
Methotrexat:	Die Anwendung von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.
Ciclosporin:	Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nichtsteroidaler Antirheumatika erhöht. Diese Wirkung kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.
Tacrolimus:	Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

Zidovudin:	Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Blutern, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden.
Sulfonylharnstoffe:	Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nichtsteroidalen Antirheumatika und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Anwendung eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.
Chinolon-Antibiotika:	Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone anwenden, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krämpfen.
CYP2C9-Hemmern:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit CYP2C9-Hemmern kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Hemmer) wurde eine erhöhte S(+) –Ibuprofen Exposition um ungefähr 80 bis 100 % nachgewiesen. Bei gleichzeitiger Gabe von potenten CYP2C9-Hemmern sollte eine Reduzierung der Ibuprofendosis in Erwägung gezogen werden, insbesondere, wenn hochdosiertes (2400 mg/Tag) Ibuprofen mit Voriconazol oder Fluconazol verabreicht wird.
Mifepriston:	Nach der Anwendung von Mifepriston sollte für 8 – 12 Tage auf die Einnahme von NSAR verzichtet werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston abschwächen können.
Ginkgo biloba	Gingko biloba kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
Gleichzeitige Anwendung von Coffein mit:	**Mögliche Wirkungen:**
Barbiturate, Antihistaminika und andere Arzneimittel mit sedativer Wirkung:	Coffein kann die sedierende Wirkung aufheben.
Barbiturate und Rauchen:	Diese beschleunigen den Abbau von Coffein in der Leber.
Sympathomimetika, Thyroxin und andere Arzneimittel mit tachykarder Wirkung:	Die gleichzeitige Anwendung kann die tachykarde Wirkung verstärken.
Orale Kontrazeptiva, Cimetidin, Fluvoxamin und Disulfiram:	Die gleichzeitige Anwendung verringert den Coffein-Abbau in der Leber.
Theophyllin:	Coffein verringert die Ausscheidung von Theophyllin.

Chinolon-Antibiotika:	Die gleichzeitige Anwendung kann die Eliminierung von Coffein verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf circa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers zu einem Anstieg von Abgängen vor und nach der Implantation sowie embryo-fötaler Letalität führte. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organbildung einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von ThomaDuo ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte ThomaDuo während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn ThomaDuo von einer Frau eingenommen wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn das Arzneimittel während des ersten oder zweiten Trimenons der Schwangerschaft eingenommen wird, ist die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Nach einer mehrtägigen Einnahme von ThomaDuo ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. ThomaDuo sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben) bis zur Niereninsuffizienz mit Oligohydramnie,

die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges

Daher ist ThomaDuo während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Es gibt Hinweise darauf, dass die längere Aufnahme hoher Coffeinmengen zu Spontanaborten oder Frühgeburten bei Schwangeren führen kann. Tierexperimentelle Studien haben bei sehr hohen Coffeinmengen eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Stillzeit
Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Metabolite können in geringer Konzentration in die Muttermilch übergehen. Bisher sind keine schädlichen Wirkungen für Säuglinge bekannt. Daher wird bei kurzfristiger Einnahme in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Coffein geht in die Muttermilch über und kann das Befinden und das Verhalten des Säuglings beeinflussen. Reizbarkeit und schlechtes Schlafverhalten wurde bei Säuglingen berichtet. ThomaDuo darf nur dann von stillenden Müttern verwendet werden, wenn unbedingt erforderlich.

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

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

Da bei der Einnahme von ThomaDuo in hoher Dosierung das Zentralnervensystem betreffende Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel sowie Sehstörungen auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Verkehrstüchtigkeit sowie die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt verstärkt in Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden Nebenwirkungen umfasst alle im Rahmen der Behandlung mit Ibuprofen aufgetretenen Nebenwirkungen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten.

Bei den folgenden Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass sie überwiegend dosisabhängig auftreten und inter-individuell variieren.

Bei ibuprofenhaltigen Arzneimitteln betreffen die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal mit tödlichem Ausgang, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach Einnahme berichtet. Seltener wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen ist abhängig von der Dosierung und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie berichtet.

Klinische Studien legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hoher Dosierung (2.400 mg /Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt und Schlaganfall) einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Studie, die die schmerzlindernde Wirkung von ThomaDuo nach dem Entfernen mehrerer dritter Molaren ("Weisheitszähne") untersuchte, lag die Häufigkeit einer Alveolitis sicca bei 2,8 % und einer aphthösen Stomatitis bei 1,4 %.

Die Patienten sind anzuweisen, dass sie bei Auftreten einer schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung die Einnahme von ThomaDuo sofort beenden und umgehend einen Arzt konsultieren sollen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
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).

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Exazerbation infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis)[2] Symptomatik einer aseptischen Meningitis (Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Orientierungsstörung), insbesondere bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose)[2]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose)[2]
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Juckreiz sowie Asthmaanfällen (mit Blutdruckabfall)[2]
	Sehr selten	Anzeichen schwerer allgemeiner Überempfindlichkeitsreaktionen wie Gesichtsödem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall sowie anaphylaktischer Schock[2]
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Psychotische Reaktionen[1,2]
	Sehr selten	Depression[2]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl[1,2], Schlaflosigkeit (Insomnie)[1,2,3], Kopfschmerzen[4]
	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Agitiertheit[2], Reizbarkeit[2] oder Müdigkeit[2]
	Nicht bekannt	Tremor[3]
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen[2] In diesem Fall ist die Einnahme von ThomaDuo zu beenden, augenärztliche Untersuchungen sind durchzuführen.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus[2], Hörverlust[2]
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen[1,2]
	Sehr selten	Herzinsuffizienz[2], Myokardinfarkt[2]
	Nicht bekannt	Tachykardie[3], Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie[2], Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden[2,3] wie Pyrosis[2], Abdominalschmerzen[2], Übelkeit[1,2], Erbrechen[2], Flatulenz[2], Diarrhö[2], Obstipation[2] und geringfügige gastrointestinale Blutverluste, die in seltenen Fällen eine Anämie verursachen können[2]
	Gelegentlich	Gastrointestinale Ulzera, möglicherweise mit Blutung und/oder Perforation; Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn, Gastritis (siehe Abschnitt 4.4)[2]
	Sehr selten	Ösophagitis[2], Pankreatitis[2], diaphragma-ähnliche Strikturen im Darm[2]
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatische Dysfunktion, Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis.[2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Alopezie, schwere Hautinfektionen, Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion.[2]
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), fixes Arzneimittelexanthem (FDE) inklusive generalisiertem bullösem fixen Arzneimittelexanthem (GBFDE), Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen), erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut, erhöhte Harnstoffkonzentrationen im Blut.[2]
	Sehr selten	Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz.[2]

[1] Identifizierte unerwünschte Wirkungen, beobachtet bei der Kombinationstherapie mit Ibuprofen und Coffein
[2] Identifizierte unerwünschte Wirkungen von Ibuprofen basierend auf der EU-SmPC für Ibuprofen
[3] Identifizierte unerwünschte Wirkungen von Coffein basierend auf Erfahrungen mit anderen coffeinhaltigen Kombinationspräparaten
[4] Basierend auf einer klinischen Studie mit 282 Patienten

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

Ibuprofen
Als Symptome einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen oder seltener Diarrhoe auftreten. Nystagmus, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Tinnitus, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutung sind ebenfalls möglich. Bei schwerwiegenderen Vergiftungen manifestiert sich die Toxizität im Zentralnervensystem als Schwindel, Benommenheit, gelegentlich Erregung, Bewusstseinsverlust oder Koma. Gelegentlich treten Krämpfe auf. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Hypothermie und Hyperkaliämie können auftreten. Akutes Nierenversagen, Leberschäden, Hypotonie, Atemdepression und Zyanose können auftreten. Bei Asthmatikern kann es zu einer Exazerbation des Asthmas kommen.
Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Bei langfristiger Einnahme von Mengen¸ die die empfohlene Dosis überschreiten, oder bei Überdosierung können eine renale tubuläre Azidose und Hypokaliämie auftreten.

Coffein
Vergiftungssymptome können bei hohen Coffeindosen (250 - 500 mg) und darüber auftreten, wenn die Menge innerhalb eines kurzen Zeitraums eingenommen wird.

Frühe Symptome einer akuten Coffeinvergiftung sind üblicherweise Tremor und Ruhelosigkeit, gefolgt von Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Verwirrtheit. Bei schwerwiegender Intoxikation können Delirium, Krampfanfälle, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien, Hypokaliämie und Hyperglykämie auftreten.

Behandlung einer ThomaDuo Überdosierung
Die Behandlung sollte symptomatisch wie auch unterstützend sein und das Freihalten der Atemwege sowie die Überwachung der Herz- und Vitalparameter bis zur Stabilisierung einschließen. Die orale Gabe von Aktivkohle ist in Betracht zu ziehen, falls der Patient innerhalb einer Stunde nach Einnahme einer potentiell toxischen Menge vorgestellt wird, oder eine Magenspülung. Zentralnervöse Symptome und Konvulsionen können mit Benzodiazepinen behandelt werden. Supraventrikuläre Tachyarrhythmien können durch intravenöse Verabreichung von ß-Blockern, wie Propanolol kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate
ATC-Code: M01AE51

Wirkmechanismus

Ibuprofen
Ibuprofen ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR), das sich in den konventionellen Entzündungsmodellen im Tierversuch über die Hemmung der Prostaglandin-Synthese als wirksam erwiesen hat.

Coffein
Coffein ist ein Methylxanthin, dessen antinozizeptive Wirkungen hauptsächlich auf der Antagonisierung der Adenosinrezeptoren und der Prostaglandinsynthesehemmung beruhen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ibuprofen
Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide Substanzen parallel eingenommen werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigen, dass bei Einnahme von 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung eines schnell freisetzenden Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eine verminderte Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Thrombozytenaggregation auftrat. 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).

Coffein
Coffein hat eine leicht stimulierende Wirkung und wird als adjuvantes Analgetikum angewendet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Der Nutzen von ThomaDuo wurde bei Patienten mit akuten Zahnschmerzen, einem Modell für somatische Schmerzen, nachgewiesen. Die Wirkung kann abhängig vom Schmerztyp quantitativ unterschiedlich sein (z. B. wurde ein Nutzen für akute Schmerzen im unteren Rückenbereich oder für Nackenschmerzen nicht nachgewiesen).

Die Kombination aus 400 mg Ibuprofen und 100 mg Coffein wurde in einer randomisierten, doppelblinden kontrollierten klinischen Studie mit 562 Patienten mit akuten mittelschweren bis starken Schmerzen nach Zahnextraktion untersucht. Mit der Kombination behandelte Patienten zeigten während eines Zeitraums von 0,5-2 Stunden nach der Einnahme eine statistisch signifikante und klinisch relevante stärkere Verringerung der Schmerzintensität (≥ 1 Punkte auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0-10 Punkten) im Vergleich zu Ibuprofen alleine. Die Ergebnisse blieben bis zu 4 Stunden nach der Einnahme statistisch signifikant; der mittlere Unterschied der Schmerzintensität auf der NRS war < 1 Punkt. Ibuprofen plus Coffein zeigte eine signifikant schnellere Wirkung als Ibuprofen (55 Minuten kürzere Zeit bis zu wahrnehmbarer Schmerzlinderung).

In dieser Studie wurde die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus Ibuprofen 400 mg und Coffein 100 mg für einen Behandlungszeitraum von 5 Tagen belegt. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war zahlenmäßig höher als unter einer Ibuprofen Monotherapie.

Eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie in unterschiedlichen Ländern verglich die Wirkung der Festdosiskombination bestehend aus 400 mg Ibuprofen und 100 mg Coffein gegen 400 mg Ibuprofen und gegen Placebo bei Patienten mit akuten Schmerzen im unteren Rücken oder mit Nackenschmerzen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Schmerzes bei der Bewegung, die zuvor als am schmerzhaftesten bewertet wurde (pain on movement on worst procedure, POMWP), zwischen dem Ausgangswert und einem Tag nach Beginn der Behandlung. Beide aktive Behandlungen zeigten ähnliche Reduktionen im POMWP. Der sekundäre Endpunkt war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von 400 mg Ibuprofen/100 mg Coffein im Vergleich mit 400 mg Ibuprofen und mit Placebo. Der Gesamtanteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Behandlung auftraten, war in dieser Studie niedrig (Placebo: 5,6%, Ibuprofen: 7,1%, Ibuprofen/Coffein: 7,8%). Die Studie konnte nicht zeigen, dass die Festdosiskombination bestehend

aus 400 mg Ibuprofen und 100 mg Coffein hinsichtlich der analgetischen Wirkung bei Patienten mit Rücken- oder Nackenschmerzen gegenüber 400 mg Ibuprofen oder Placebo überlegen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ibuprofen

Resorption

Nach oraler Gabe wird Ibuprofen fast vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Nach oralen Dosen von 400 mg Ibuprofen wurden maximale Ibuprofenkonzentrationen von 31,0 ± 17,2 µg/ml (C_{max}) im Plasma innerhalb eines medianen Zeitraums von 1,5–1,9 Stunden (t_{max}) erreicht. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrungsmitteln kann sich t_{max} um etwa das Doppelte verzögern. Die geometrische mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zum letzten gemessenen Punkt (AUC0-t ±%gCV) wurde mit 133,0 ± 22,2 µg/ml/h berechnet.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ibuprofen nach oraler Anwendung beträgt etwa 0,1–0,2 l/kg. Ibuprofen kann in die Muttermilch übergehen, wobei seine Verfügbarkeit mit der Proteinkonzentration und der Dauer der Stillzeit abnimmt. Die relative Ibuprofendosis für Säuglinge wurde als ≤10 % quantifiziert, was selbst bei Frühgeborenen als sicher angesehen wird. Es ist davon auszugehen, dass Ibuprofen die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Liquor-Schranke passiert.
In der Synovialflüssigkeit werden stabile Ibuprofen-Konzentrationen von 5–8 mg/l zwischen 2 und 8 Stunden nach der Verabreichung gemessen. Die C_{max} in der Synovialflüssigkeit beträgt etwa ein Drittel der C_{max} im Plasma.

Biotransformation

Die Biotransformation von Ibuprofen in der Leber umfasst die Konjugation mit Glucuronsäure und Oxidation, wodurch zwei inaktive Hauptmetabolite entstehen, 2-Hydroxy-Ibuprofen und Carboxy-Ibuprofen. Der Abbau von Ibuprofen wird durch CYP2C9, CYP2C8 und CYP2C19 katalysiert.

Elimination

Nach 24 Stunden werden 74,5 % ± 9,6 % einer 400-mg-Dosis Ibuprofen über den Urin ausgeschieden, wobei der Gehalt an freiem aktiven Ibuprofen bei etwa 8 % liegt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Personen und jenen mit Leber- und Nierenerkrankungen 1,8 – 3,5 Stunden. Die scheinbare Clearance von Ibuprofen nach oraler Anwendung beträgt etwa 0,05 – 0,1 l/h/kg.

Linearität/Nicht-Linearität

Im Dosierungsbereich von 200 bis 400 mg ist die Pharmakokinetik von Ibuprofen linear.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurde berichtet, dass sich die scheinbare Clearance, das scheinbare Verteilungsvolumen und die mittlere Verweildauer von Ibuprofen bei älteren (65 bis 85 Jahre) und jüngeren Patienten (22 bis 35 Jahre) nicht unterscheiden.

Nierenfunktionsstörung

Die Halbwertszeit von Ibuprofen während der Hämodialyse, d. h. 1,3-1,9 Stunden, ist mit der von normalen Probanden vergleichbar. Die durch Hämodialyse entfernte Wirkstoffmenge macht nur einen kleinen Teil der eingenommenen Gesamtdosis aus und liegt bei < 4 %. Die geringe Dialysierbarkeit von Ibuprofen ist wahrscheinlich auf seine hohe Proteinbindung zurückzuführen. Bei urämischen Patienten kann das Erreichen therapeutischer Konzentrationen länger dauern, eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich. Die errechnete Eliminationshalbwertszeit bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beträgt 3,25 Stunden.

Leberfunktionsstörung
Nach oraler Anwendung hat eine Leberfunktionsstörung keine Auswirkung auf das pharmakokinetische Profil von Ibuprofen, d. h. AUC und $t_{1/2}$. Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Coffein
Resorption
Coffein wird rasch und vollständig resorbiert. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt etwa 10 Minuten, maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 30–40 Minuten erreicht.

Verteilung
Coffein wird in fast alle Gewebe verteilt, überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Die Proteinbindung ist relativ gering (30–40 %).

Biotransformation
Coffein wird fast vollständig in der Leber in seine Hauptmetabolite vom Dimethylxanthin-Typ, Paraxanthin, Theobromin und Theophyllin metabolisiert. Das hauptsächlich an der Biotransformation von Coffein beteiligte Enzym ist CYP1A2, das für über 95 % der Coffein-Clearance verantwortlich ist.

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeit ist relativ variabel (2-12 Stunden).
Coffein und seine Metabolite (Xanthin und Derivate der Harnsäure) werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (86 % der Dosis innerhalb von 48 Stunden). Nur 0,5 % bis 2 % des aufgenommenen Coffeins werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Kombination aus Ibuprofen und Coffein
Es wurde gezeigt, dass die Formulierung aus Ibuprofen und Coffein im Nüchternzustand bioäquivalent ist mit anderen Formulierungen, die nur Ibuprofen enthalten. Das pharmakokinetische Profil von Coffein wird nicht durch Ibuprofen verändert, und umgekehrt.

Im Nüchternzustand (nach einer Nüchternheit über Nacht [≥ 10 Stunden]) ist für das in ThomaDuo enthaltene Ibuprofen C_{max} niedriger (um 41,9 %) und T_{max} länger (1,88 Std vs. 0,50 Std.) als für Ibuprofen-Lysinat. Die Exposition war bei beiden Produkten vergleichbar.

Nach einer Mahlzeit ist für das in ThomaDuo enthaltene Ibuprofen C_{max} höher (um 12,7 %) und T_{max} kürzer (1,25 Std. vs. 1,625 Std.) als in einer Ibuprofen-Lysinat-Tablette des Referenzarzneimittels. Die Exposition war bei beiden Produkten vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ibuprofen
Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Gastrointestinaltrakt. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien erbrachten keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien mit Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf karzinogene Wirkungen von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu keinen Fertilitätsstörungen bei Ratten und Studien an Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität. Bei Ratten kam es bei hohen oralen Ibuprofen-Dosen (600 mg/kg/Tag) zu maternaler und embryo-fetaler Toxizität sowie zu einer Zunahme der Inzidenz von skelettalen Veränderungen. Die Inzidenz externer Veränderungen stieg ab Dosen von 255 mg/kg/Tag und mehr an. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen plazentagängig ist.

Coffein
Coffein ist nicht mutagen, zeigte in mehreren relevanten *In-vitro*-Genotoxizitätstests jedoch klastogene und/oder aneugene Wirkungen, mit begrenzter Evidenzbasis in vivo. Es liegen keine ausreichenden Hinweise für eine Karzinogenität in Studien an Tieren und beim Menschen vor. Von Coffein wurde berichtet, dass es in maternal-toxischen Dosen die Entwicklung des Skelettsystems hemmt und für schwerwiegende Fehlbildungen bei Versuchstieren verantwortlich ist, verursacht durch hämodynamische Störungen beim Muttertier. Es liegen allerdings keine Hinweise für eine teratogene Wirkung von Coffein beim Menschen vor. Bei sehr hohen oralen Dosen beeinflusste Coffein bei Ratten und Mäusen die Mortalität nach der Implantation und den Fertilitätsindex. Die klinische Relevanz dieser Wirkungen auf die Fertilitätsparameter ist nicht bekannt

Ibuprofen/Coffein Kombination
In einer 7-tägigen Studie zur Toxizität bei wiederholter oraler Gabe bei männlichen Ratten wurden tägliche Einzeldosen von Ibuprofen-/Coffein-Kombinationen (120 mg/30 mg und 180 mg/45 mg pro kg Körpergewicht) mit den Einzelkomponenten Ibuprofen (120 und 180 mg/kg Körpergewicht), Coffein (30 und 45 mg/kg Körpergewicht) und Vehikel verglichen. Die Exposition im Tier überstieg bei weitem die bei therapeutischen humanen Dosen zu erwartende Exposition am Menschen. Im Vergleich zu Ibuprofen als Monotherapie gab es bei der Ibuprofen-/Coffein-Kombination keine Hinweise auf unerwartete toxikologische Läsionen oder einen relevanten Anstieg der gastrointestinalen Toxizität.

In einer Studie zur Sicherheitspharmakologie an Hunden wurden Einzeldosen einer Ibuprofen-/Coffein-Kombination (50 mg/12,5 mg pro kg Körpergewicht) mit den Einzelkomponenten Ibuprofen (50 mg/kg Körpergewicht) und Coffein (12,5 mg/kg Körpergewicht) und Vehikel verglichen. Kardiovaskuläre Effekte, einschließlich Effekte auf Blutdruck, Herzfrequenz und Elektrokardiogramm (EKG), wurden telemetrisch erfasst. Es kam zu keinen sicherheitsrelevanten Bedenken hinsichtlich der Ibuprofen-/Coffein-Kombination bei der systemischen Exposition von Ibuprofen und Coffein, die eindeutig über der Exposition beim Menschen bei Gabe der empfohlenen therapeutischen Dosis lag. Es gab keine Hinweise für eine relevante pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Coffein und Ibuprofen.

Der Wirkstoff Ibuprofen kann ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern darstellen, insbesondere für Fische (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug
Hypromellose
Hyprolose
Macrogol 6000
Talkum

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opaque weiße Blisterpackung (PVC/ PVDC und Aluminiumfolie).

Packungen zu 6, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30, 36, 42, und 48 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Opella Healthcare Austria GmbH
Postgasse 8b
1010 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 137318

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.12.2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.09.2021

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig