

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Combogesic 500 mg/150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

3,81 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, bikonvexe, 19 mm lange Filmtabletten mit Bruchkerbe auf der einen Seite und glatter Fläche auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zum Einnehmen und nur zur kurzzeitigen Anwendung (nicht länger als 3 Tage).

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

Wenn die Symptome anhalten oder sich verschlimmern, oder wenn das Arzneimittel länger als 3 Tage benötigt wird, muss der Patient ärztlichen Rat einholen. Dieses Arzneimittel ist zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt. Eine Anwendung für mehr als 3 Tage wird nicht empfohlen.

Erwachsene

Die übliche Dosis beträgt eine Filmtablette (500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen) bis zwei Filmtabletten (1000 mg Paracetamol und 300 mg Ibuprofen) alle sechs Stunden, nach Bedarf, bis maximal sechs Filmtabletten in 24 Stunden. Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 3000 mg Paracetamol und 900 mg Ibuprofen.

Ältere Patienten

Es sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen von Nebenwirkungen. Falls ein NSAID für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewandt werden. Der Patient sollte während der Behandlung mit NSAID regelmäßig auf gastrointestinale Blutungen überwacht werden.

Patienten mit Nieren-/Leberfunktionsstörung

Es sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Combogesic Filmtabletten sind bei Kindern unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel mit einem vollen Glas Wasser einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei:

- Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Ibuprofen, andere NSAIDs oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit aktivem Alkoholismus, da exzessiver chronischer Alkoholkonsum den Patienten zur Hepatotoxizität prädisponieren kann (auf Grund der Paracetamol-Komponente).
- Patienten, bei denen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAIDs Asthma, Urtikaria oder allergische Reaktionen aufgetreten sind.
- Patienten, bei denen in Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit NSAIDs eine Magen-Darm-Blutung oder -Perforation in der Anamnese aufgetreten ist.
- Patienten mit aktiver oder mit rezidivierender peptischer Ulzeration/Hämorrhagie in der Anamnese (zwei oder mehr zeitlich getrennte Episoden einer bestätigten Ulzeration oder Blutung).
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4.).
- Patienten mit zerebrovaskulärer oder anderer aktiver Blutung.
- Patienten mit Blutbildungsstörungen.
- im letzten Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6.).
- Patienten unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird. Dieses Arzneimittel ist zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt. Eine Anwendung für mehr als 3 Tage wird nicht empfohlen.

Kardiovaskuläre thrombotische Ereignisse

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hoher Dosierung (2400 mg/Tag) mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z.B. ≤ 1200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse verbunden ist.

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestätigter ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Ibuprofen behandelt werden, wobei hohe Dosen (2400 mg/Tag) zu vermeiden sind.

Vorsicht ist auch vor der Einleitung einer Langzeitbehandlung bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Raucher) geboten, insbesondere wenn hohe Dosen Ibuprofen (2400 mg/Tag) erforderlich sind.

Um das Risiko von Überdosierung zu vermeiden,

- ist zu überprüfen, dass andere Arzneimittel kein Paracetamol enthalten,
- sind die empfohlenen maximalen Dosen einzuhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Paracetamol in höheren als den empfohlenen Dosen kann zu Hepatotoxizität und sogar zu Leberinsuffizienz und zum Tod führen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder Lebererkrankung in der Anamnese bzw. Patienten unter Langzeitbehandlung mit Ibuprofen oder Paracetamol sollten in regelmäßigen Abständen die Leberfunktionswerte kontrolliert werden, da Ibuprofen Berichten zufolge einen leichten und vorübergehenden Einfluss auf die Leberenzyme hat. Bei Patienten, die Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion aufweisen, wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Leberinsuffizienz auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwere Leberreaktionen, einschließlich Ikterus und Fälle von Hepatitis mit tödlichem Ausgang, wurden, wenngleich selten, unter Ibuprofen, wie auch unter anderen NSAIDs, berichtet. Wenn abnormale Leberwerte anhalten oder sich verschlechtern, wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen, oder wenn systemische Manifestationen auftreten (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.), sollte Ibuprofen abgesetzt werden. Beide Wirkstoffe, insbesondere Paracetamol, haben Berichten zufolge Hepatotoxizität und sogar Leberinsuffizienz verursacht.

Patienten, die regelmäßig Alkoholmengen konsumieren, die die empfohlenen Maße überschreiten, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Nierenfunktionsstörung

Paracetamol kann bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ohne Dosisanpassung angewendet werden. Bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz besteht ein minimales Risiko für Paracetamol-Toxizität. In Anbetracht der Ibuprofen-Komponente dieses Arzneimittels ist jedoch Vorsicht geboten, wenn bei dehydrierten Patienten eine Behandlung mit Ibuprofen eingeleitet wird. Die beiden Hauptmetaboliten von Ibuprofen werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden, und eine Nierenfunktionsstörung kann zu deren Anreicherung führen. Die Signifikanz dieser Anreicherung ist unbekannt. NSAIDs haben, Berichten zufolge, verschiedene Formen von Nephrotoxizität verursacht: interstitielle Nephritis, nephritisches Syndrom und Niereninsuffizienz. Eine Nierenfunktionsstörung infolge der Anwendung von Ibuprofen ist im Allgemeinen reversibel. Bei Patienten mit Nieren-, Herz- oder Leberfunktionsstörung sowie bei Patienten, die Diuretika und ACE-Hemmer anwenden und älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von nichtsteroidalen Entzündungshemmern zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen kann. Bei diesen Patienten sollte die Dosis so niedrig wie möglich gehalten und die Nierenfunktionswerte überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine schwere Niereninsuffizienz auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Entzündungshemmern und Thiaziddiuretika

Die gleichzeitige Anwendung eines ACE-hemmenden Arzneimittels (ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonist), eines Entzündungshemmers (NSAID oder COX-2-Hemmer) und eines Thiaziddiuretikums erhöht das Risiko für Nierenfunktionsstörung. Darin eingeschlossen ist die Anwendung in Festdosis-Kombinationspräparaten, die mehr als eine Wirkstoffklasse enthalten. Die kombinierte Anwendung dieser Arzneimittel sollte mit einer verstärkten Kontrolle des Serumkreatinins einher gehen insbesondere bei Einleitung der Kombinationstherapie. Die Kombination von Arzneimitteln dieser drei Klassen sollte insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, die eine Paracetamol-Therapie benötigen, ist keine Anpassung der angegebenen Dosen erforderlich. Patienten, die eine längere als 10-tägige Behandlung benötigen, wenden sich zum Zweck der Überwachung ihres Gesundheitszustandes an ihren Arzt, allerdings ist keine Senkung der empfohlenen Dosierung erforderlich. Allerdings ist im Hinblick auf die Anwendung von Ibuprofen Vorsicht geboten, und dieses sollte von Erwachsenen über 65 Jahren auf Grund eines erhöhten Risikos von Nebenwirkungen, insbesondere Herzinsuffizienz, gastrointestinale Ulzeration und Nierenfunktionsstörung, nicht ohne Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und Begleitmedikamenten eingenommen werden.

Hämatologische Effekte

Es wurden seltene Fälle von Blutdyskrasien berichtet. Bei Patienten, die langfristig mit Ibuprofen behandelt werden, sollte eine regelmäßige Überwachung des Blutbildes erfolgen.

Gerinnungsstörungen

Ibuprofen kann, wie andere NSAIDs auch, die Thrombozytenaggregation hemmen. Bei gesunden Patienten hat sich gezeigt, dass Ibuprofen die Blutungsdauer (jedoch innerhalb des Normbereiches) verlängert. Da diese Verlängerung der Blutungsdauer bei Patienten mit bestehenden Hämostasestörungen erheblich sein kann, sollten Ibuprofen-haltige Arzneimittel bei Patienten mit endogenen Gerinnungsstörungen und Patienten unter Antikoagulationstherapie mit Vorsicht angewendet werden.

Gastrointestinale Ereignisse

Gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation: Gastrointestinale Blutung, Ulzeration oder Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, wurden unter allen NSAIDs berichtet und traten zu allen Behandlungszeitpunkten mit und ohne Warnsymptome bzw. schwerwiegende GI-Ereignisse in der Anamnese auf.

Das Risiko für gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation ist höher unter steigenden NSAID-Dosen, bei Patienten mit Ulzera, insbesondere mit Komplikationen in Form von Hämorrhagie oder Perforation, in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Die Behandlung dieser Patienten sollte mit der niedrigsten verfügbaren Dosis eingeleitet werden.

Bei diesen Patienten sowie bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder sonstigen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe unten und Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Wirkstoffen (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) in Betracht gezogen werden. Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere ältere Patienten, sollten alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie angeben.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Ulzerations- oder Blutungsrisiko erhöhen könnten, wie z.B. orale Corticosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Auf Grund der Ibuprofen-Komponente, sollte das Arzneimittel bei Patienten mit gastrointestinaler Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) sowie bei Patienten mit Porphyrie und Windpocken mit Vorsicht angewandt werden.

Das Arzneimittel ist bei Hinweisen auf eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration abzusetzen.

Die Anwendung von Combogesic Filmtabletten zusammen mit NSAIDs, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden.

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten treten Nebenwirkungen von NSAIDs, insbesondere gastrointestinale Blutung und Perforation, die auch tödlich verlaufen können, gehäuft auf (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie:

NSAIDs können zum Neuaufreten von Bluthochdruck oder zur Verschlimmerung von vorbestehendem Bluthochdruck führen, und Patienten, die Antihypertensiva zusammen mit NSAIDs einnehmen, sprechen möglicherweise schlechter auf Antihypertensiva an. Bei Patienten mit Bluthochdruck sollten NSAIDs mit Vorsicht verordnet werden. Der Blutdruck sollte während der Einleitung der NSAID-Therapie engmaschig und danach in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Herzinsuffizienz

Bei einigen Patienten wurden unter der Anwendung von NSAIDs Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme beobachtet, deshalb ist bei Patienten mit Flüssigkeitseinlagerung oder Herzinsuffizienz Vorsicht geboten.

Schwere Hautreaktionen

NSAIDs können in sehr seltenen Fällen schwere unerwünschte Hautreaktionen, wie z.B. exfoliative Dermatitis, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), verursachen, die auch tödlich verlaufen und ohne Warnzeichen auftreten können. Das höchste Risiko für diese Reaktionen scheint am Anfang der Therapie zu bestehen, da die Reaktion in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Therapiemonats auftrat. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Produkten wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen aufgeklärt und angewiesen werden, beim ersten Auftreten von Hautausschlag oder anderen Zeichen von Überempfindlichkeit ihren Arzt aufzusuchen.

Vorbestehendes Asthma

Ibuprofen-haltige Arzneimittel sollten bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma nicht und bei Patienten mit vorbestehendem Asthma mit Vorsicht angewendet werden.

Ophthalmologische Effekte

Unter NSAIDs wurden ophthalmologische Nebenwirkungen beobachtet, deshalb sollten Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln Sehstörungen auftreten, augenärztlich untersucht werden.

Aseptische Meningitis

Unter Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln wurde aseptische Meningitis nur in seltenen Fällen, zumeist, jedoch nicht immer, bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) oder anderen Bindegewebserkrankungen berichtet.

Potenzielle Beeinflussung von Laborwerten

Bei Verwendung der gängigen Analysesysteme werden Laborwerte nicht von Paracetamol beeinflusst. Allerdings besteht, wie unten beschrieben, bei bestimmten Laborverfahren die Möglichkeit einer Beeinflussung:

Urinwerte:

Paracetamol in therapeutischen Dosen kann die Bestimmung des 5-Hydroxyindolessigsäure(5HIAA)-Wertes beeinflussen und falsch-positive Ergebnisse erzeugen. Falsche Werte können vermieden werden, indem die Einnahme von Paracetamol einige Stunden vor und während der Urinabgabe ausgesetzt wird.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

NSAIDs können Infektions- und Fiebersymptome maskieren.

Combogesic 500 mg/150 mg Filmtabletten 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 Combogesic 500 mg/150 mg Filmtabletten 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.

Bei längerer Anwendung von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch Erhöhung der Dosis des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-Azidose

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-). Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen

Um eine Verschlimmerung der Erkrankung oder Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden, ist die Behandlung bei Patienten, die über längere Zeit mit Corticosteroiden behandelt wurden, langsam auszuschleichen und nicht abrupt zu beenden, wenn das Behandlungsschema Ibuprofen-haltige Arzneimittel beinhaltet.

Es liegen Nachweise vor, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese hemmen, die Ovulation beeinflussen und damit die weibliche Fertilität beeinträchtigen können. Dies ist nach dem Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Eine Filmtablette enthält 3,81 mg Lactose, dies ergibt 22,86 mg Lactose pro empfohlene maximale Tagesdosis. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dieses Arzneimittel sollte nicht zusammen mit anderen Paracetamol-, Ibuprofen-, Acetylsalicylsäure- und Salicylat-haltigen Arzneimitteln oder mit anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR) angewendet werden.

Beeinflussung von Laborwerten

Paracetamol kann die Serumharnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure und die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

Folgende Wechselwirkungen von Paracetamol mit anderen Arzneimitteln wurden festgestellt:

- Antikoagulanzen (Warfarin) – die Dosis muss möglicherweise reduziert werden, wenn Paracetamol und Antikoagulanzen über längere Zeit angewendet werden.
- Die Resorption von Paracetamol wird durch Substanzen verstärkt, die die Magenentleerung fördern, z.B. Metoclopramid.
- Die Resorption von Paracetamol wird durch Substanzen vermindert, die die Magenentleerung verlängern, z.B. Propanthelin, Antidepressiva mit anticholinergen Eigenschaften und Narkoanalgetika.
- Paracetamol kann die Plasmakonzentrationen von Chloramphenicol erhöhen.
- Das Risiko von Paracetamol-Toxizität kann sich bei Patienten erhöhen, die andere potenziell hepatotoxische Wirkstoffe oder mikrosomale Leberenzyme induzierende Wirkstoffe erhalten, wie z.B. Alkohol und Antikonvulsiva.
- Die Exkretion von Paracetamol kann beeinflusst und die Plasmakonzentrationen können verändert werden, wenn die Anwendung gemeinsam mit Probenecid erfolgt.
- Cholestyramin senkt die Resorption von Paracetamol, wenn es innerhalb von 1 Stunde vor der Paracetamol-Gabe verabreicht wird.
- Schwere Hepatotoxizität unter therapeutischen Dosen oder bei moderater Überdosierung von Paracetamol wurde bei Patienten berichtet, die Isoniazid allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Tuberkulose erhielten.
- Schwere Hepatotoxizität trat nach der Anwendung von Paracetamol bei einem Patienten auf, der Zidovudin und Cotrimoxazol eingenommen hatte
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-) in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Wechselwirkungen von Ibuprofen mit anderen Arzneimitteln wurden festgestellt:

- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) – erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
- Antikoagulanzen, einschließlich Warfarin - Ibuprofen beeinträchtigt die Stabilität des INR und kann das Risiko für schwere Blutung und gelegentlich tödlich verlaufende Hämorrhagie, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, erhöhen. Ibuprofen darf nur dann bei Patienten unter Warfarin angewandt werden, wenn dies absolut notwendig ist; In diesem Fall muss eine engmaschige Überwachung erfolgen.
- Ibuprofen kann die renale Clearance verringern und die Plasmakonzentration von Lithium erhöhen.
- Ibuprofen kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika verringern und bei Patienten, die damit behandelt werden, Natriurese und Hyperkaliämie auslösen.
- Ibuprofen vermindert die Clearance von Methotrexat.
- Ibuprofen kann die Plasmaspiegel von Herzglykosiden erhöhen.
- Ibuprofen kann das Risiko für gastrointestinale Blutung, insbesondere bei gemeinsamer Anwendung mit Corticosteroiden, erhöhen.
- Ibuprofen kann die Blutungszeit bei mit Zidovudin behandelten Patienten verlängern.
- Ibuprofen kann ebenfalls Wechselwirkungen mit Probenecid, Antidiabetika und Phenytoin haben.
- Ibuprofen kann ebenfalls Wechselwirkungen mit Tacrolimus, Ciclosporin, Sulfonylharnstoff, Antibiotika der Chinolon-Gruppe und CYP2C9-Hemmern (Voriconazol, Fluconazol) haben.

Acetylsalicylsäure

Die Anwendung von Ibuprofen zusammen mit Acetylsalicylsäure empfiehlt sich im Allgemeinen auf Grund des Potenzials für verstärkte Nebenwirkungen nicht.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gemeinsam verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten

auf die klinische Situation bestehen, lässt sich die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure herabsetzen kann, nicht ausschließen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen wird ein klinisch relevanter Effekt nicht für wahrscheinlich erachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Dieses Arzneimittel kann Wechselwirkungen mit bestimmten Arzneimitteln haben. Dazu gehören:

- Warfarin, ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie oder Anfallsleiden
- Chloramphenicol, ein Antibiotikum zur Behandlung von Ohr- und Augeninfektionen
- Probenecid, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- Zidovudin, ein Arzneimittel zur Behandlung des HIV (AIDS verursachendes Virus)
- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose, wie z.B. Isoniazid
- Acetylsalicylsäure, Salicylate oder andere NSAIDs
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herzkrankheiten
- Diuretika, die auch als Wassertabletten bezeichnet werden
- Lithium, ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Formen von Depression
- Methotrexat, ein Arzneimittel zur Behandlung von Arthritis und bestimmten Krebsarten
- Corticosteroide, wie z.B. Prednison, Cortison

Die oben genannten Arzneimittel können von diesem Arzneimittel beeinflusst werden oder ihrerseits beeinflussen, wie gut dieses Arzneimittel wirkt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor.

Für Ibuprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung beeinträchtigen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen sowie Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthetase-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass sich das Risiko mit der Dosis und der Therapiedauer erhöht.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Combogesic 500 mg/150 mg Filmtabletten 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 Combogesic 500 mg/150 mg Filmtabletten während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Combogesic 500 mg/150 mg Filmtabletten bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Combogesic 500 mg/150 mg Filmtabletten ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Combogesic 500 mg/150 mg Filmtabletten sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthetasehemmer

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 folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann.
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Combogesic Filmtabletten im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3)

Für Paracetamol

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende, noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über, jedoch nicht in klinisch signifikanten Mengen, und die vorliegenden veröffentlichten Daten stellen keine Kontraindikation für das Stillen dar.

Ibuprofen und seine Metaboliten können in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Es sind keine schädlichen Wirkungen für Säuglinge bekannt.

Angesichts der oben genannten Evidenzlage ist bei kurzzeitiger Behandlung mit den für dieses Arzneimittel empfohlenen Dosen keine Unterbrechung des Stillens erforderlich.

Fertilität

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird für Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder gegenwärtig wegen Unfruchtbarkeit untersucht werden, ist das Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen.

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

Nach der Einnahme von NSAIDs sind unerwünschte Wirkungen, wie z.B. Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Sehstörungen, möglich. Die davon betroffenen Patienten dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien mit Combogesic Filmtabletten (unter der Bezeichnung Maxigesic) haben keine Anhaltspunkte für andere unerwünschte Wirkungen ergeben als unter Paracetamol allein oder Ibuprofen allein.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

1. Sehr häufig ($\geq 1/10$);
2. Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
3. Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
4. Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
5. Sehr selten ($< 1/10.000$)
6. Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten: In zeitlichem Zusammenhang zur Anwendung von NSAIDs wurde Exazerbation infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung nekrotisierender Fasziiitis) beschrieben.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit. Wenngleich kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen wurde, sind Blutungsepisoden (z.B. Epistaxis, Menorrhagie) unter der Behandlung mit dem Arzneimittel berichtet wurden. Sehr selten: Störungen der Hämatopoese (Agranulozytose, Anämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie mit oder ohne Purpura) wurden nach der Anwendung von Ibuprofen berichtet, standen jedoch nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang zum Arzneimittel.
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten: Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag und Kreuzsensitivität mit Sympathomimetika, berichtet. Gelegentlich: Es wurden andere allergische Reaktionen berichtet, jedoch wurde kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen: Serumkrankheit, Lupus erythematosus-Syndrom, Vaskulitis in Form von Purpura Schönlein-Henoch, Angioödem.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten: Zu den metabolischen Nebenwirkungen zählte Hypokaliämie. Gelegentlich: Gynäkomastie, hypoglykämische Reaktion, Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität Gelegentlich: Depression, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, emotionale Labilität, Somnolenz, aseptische Meningitis mit Fieber und Koma Selten: Parästhesie, Halluzinationen, abnormale Träume Sehr selten: Paradoxe Stimulation, Optikusneuritis, psychomotorische Störung, extrapyramidale Effekte, Tremor und Konvulsionen.
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Amblyopie (verschwommenes Sehen und/oder verminderte Sehkraft, Gesichtsfeldausfälle und/oder Veränderungen der Farbwahrnehmung) sind aufgetreten, haben sich jedoch nach Beendigung der Therapie zurückgebildet. Patienten mit Augenbeschwerden sollten augenärztlich untersucht werden, wobei auch das zentrale Gesichtsfeld zu prüfen ist.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten: Vertigo. Häufig: Tinnitus (unter Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln)
Herzkrankungen	Häufig: Ödem, Flüssigkeitseinlagerung; Flüssigkeitseinlagerungen gehen nach Absetzen des Arzneimittels im Allgemeinen sofort zurück. Sehr selten: Palpitationen; Tachykardie; Arrhythmie und andere Herzrhythmusstörungen wurden berichtet. Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden in Zusammenhang mit NSAID-Therapie berichtet.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Verdickte Sekrete der Atemwege Sehr selten: Atemwegsreaktivität, einschließlich Asthma, Asthma-Exazerbationen, Bronchospasmus und Dyspnoe.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen, Blähungen, Verstopfung, leichter Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt, der in Ausnahmefällen Anämie verursachen kann Gelegentlich: Peptisches/gastrointestinales Ulkus, Perforation oder gastrointestinale Hämorrhagie mit Symptomen von Meläna, Hämatoemesis, besonders bei älteren Patienten mitunter mit tödlichem Verlauf. Ulzerierende Stomatitis und Exazerbation von Colitis und

	<p>Morbus Crohn wurden nach Verabreichung berichtet. Seltener wurde Gastritis beobachtet und Pankreatitis berichtet.</p> <p>Sehr selten: Ösophagitis, Bildung diaphragmaartiger Darmstrikturen</p>
Leber- und Gallenerkrankungen	<p>Sehr selten: Leberschädigung, vor allem bei Langzeittherapie, Leberinsuffizienz. Leberfunktionsstörung, Hepatitis und Ikterus. Bei Überdosierung kann Paracetamol akute Leberinsuffizienz, Lebernekrose und Leberschädigung verursachen.</p>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<p>Häufig: Hautausschlag (einschließlich makropapulärer Form), Pruritus.</p> <p>Sehr selten: Alopezie. Hyperhidrose, Purpura und Photosensitivität. Dermatitis exfoliativa. Bullöse Reaktionen, einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse. Es wurden sehr seltene Fälle schwerwiegender Hautreaktionen berichtet. In Ausnahmefällen können schwerwiegende Hautinfektionen und Komplikationen im Bereich der Weichteile bei Windpocken-Infektionen auftreten.</p> <p>Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom). Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).</p>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p>Gelegentlich: Harnverhalt</p> <p>Selten: Schädigung des Nierengewebes (papilläre Nekrose), insbesondere unter Langzeittherapie</p> <p>Sehr selten: Nephrotoxizität verschiedener Formen, einschließlich interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom und akute und chronische Niereninsuffizienz.</p> <p>Renale Nebenwirkungen wurden zumeist nach Überdosierung, chronischem Missbrauch (oft mehrerer Schmerzmittel) oder in Zusammenhang mit Paracetamol-bedingter Hepatotoxizität beobachtet. Akute tubuläre Nekrose tritt zumeist in Zusammenhang mit Leberinsuffizienz auf, wurde jedoch in seltenen Fällen auch als Einzelbefund beobachtet. Eine mögliche Erhöhung des Risikos für Nierenzellkarzinom wurde ebenfalls mit der Daueranwendung von Paracetamol assoziiert.</p> <p>Eine Fallkontrollstudie zu Patienten mit finalem Nierenversagen weist darauf hin, dass die Langzeitanwendung von Paracetamol das Risiko für finales Nierenversagen, vor allem bei Patienten, die mehr als 1000 mg täglich anwenden, signifikant erhöhen kann.</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Sehr selten: Erschöpfung und Unwohlsein.</p>
Untersuchungen	<p>Häufig: Alanin-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht und abnormale Leberfunktionswerte unter Paracetamol. Blutkreatinin erhöht und Harnstoff im Blut erhöht.</p> <p>Gelegentlich: Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alkalinphosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin verringert und Thrombozytenzahl erhöht.</p> <p>Selten: erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut</p>

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2400 mg/Tag), mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt- oder Schlaganfall) verbunden sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke: Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine

Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

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 in 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

Symptome

Paracetamol:

Bei Überdosierung von Paracetamol können Leberschädigung und sogar -insuffizienz eintreten. Symptome einer Überdosierung von Paracetamol innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Bauchschmerzen. Leberschädigung kann sich 12 bis 48 Stunden nach der Einnahme äußern. Es können Störungen des Glucosstoffwechsels und metabolische Azidose auftreten. Bei schwerer Vergiftung kann Leberinsuffizienz zu Enzephalopathie, Koma und Tod progredieren. Akute Niereninsuffizienz mit akuter tubulärer Nekrose kann sich ohne schwere Leberschädigung entwickeln. Es wurden Herzrhythmusstörungen berichtet. Leberschädigung ist bei Erwachsenen, die 10 g oder mehr Paracetamol eingenommen haben, auf Grund erheblicher Mengen eines toxischen Metaboliten möglich.

Ibuprofen:

Zu den Symptomen zählen Übelkeit, Bauchschmerzen und Erbrechen, Schwindel, Konvulsionen und selten Bewusstseinsverlust. Klinische Anzeichen, die infolge einer Überdosierung von Ibuprofen auftreten können, sind zentralnervöse Depression und Atemdepression.

Eine längere Anwendung bei höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen.

Bei schwerwiegender Vergiftung kann eine metabolische Azidose auftreten.

Behandlung

Paracetamol:

Beim Management einer Überdosierung von Paracetamol ist sofortige Behandlung entscheidend, auch wenn keine offenkundigen Symptome vorliegen, da Risiken von Leberschädigung bestehen, die sich erst nach einigen Stunden oder sogar Tagen zeigt. Bei jedem Patienten, der innerhalb der letzten 4 Stunden 7,5 g oder mehr Paracetamol eingenommen hat, ist unverzüglich medizinische Behandlung angezeigt. Eine Magenspülung sollte in Erwägung gezogen werden. Eine spezielle Behandlung mit einem Gegenmittel, z.B. Acetylcystein (intravenös) oder Methionin (oral), zur Reversion der Leberschädigung ist so schnell wie möglich einzuleiten.

Acetylcystein ist am wirksamsten, wenn es innerhalb von 8 Stunden nach Einnahme der Überdosis verabreicht wird, die Wirkung nimmt im Laufe von 8 bis 16 Stunden kontinuierlich ab. Es wurde bisher generell angenommen, dass eine Einleitung der Behandlung später als 15 Stunden nach der Überdosis keinen Nutzen bringen und möglicherweise das Risiko von Leberenzephalopathie erhöhen

könnte. Allerdings hat es sich inzwischen gezeigt, dass eine späte Verabreichung sicher ist, und Studien mit Patienten, die bis zu 36 Stunden nach der Einnahme behandelt worden waren, weisen darauf hin, dass auch nach 15 Stunden noch günstige Ergebnisse erzielt werden können. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die intravenöse Verabreichung von Acetylcystein bei Patienten, die bereits eine fulminante Leberinsuffizienz entwickelt hatten, die Morbidität und Mortalität senkt.

Eine Anfangsdosis von 150 mg/kg Acetylcystein in 200 ml 5%iger Glucose wird 15 Minuten lang intravenös appliziert, danach erfolgt 4 Stunden lang eine I.V. Infusion von 50 mg/kg in 500 ml 5%iger Glucose, und schließlich werden 100 mg/kg in 1 Liter 5 %iger Glucose über einen Zeitraum von 16 Stunden infundiert. Bei Kindern sollte die Menge der I.V. Infusionslösung verändert werden. Methionin wird alle 4 Stunden oral in Dosen von 2,5 g bis zu 10 g verabreicht. Die Behandlung mit Methionin muss innerhalb von 10 Stunden nach der Einnahme von Paracetamol eingeleitet werden. Anderenfalls ist sie unwirksam und kann eine Leberschädigung verschlimmern.

Schwere Symptome treten möglicherweise erst nach 4 oder 5 Tagen nach der Überdosis zutage, und die Patienten sind über einen längeren Zeitraum sorgfältig zu überwachen.

Ibuprofen:

Die Behandlung sollte symptomatisch und supportiv erfolgen und die Freihaltung der Atemwege und Überwachung der Herz- und Vitalzeichen einschließen, bis sich der Zustand stabilisiert hat. Eine Magenspülung wird nur innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme einer lebensbedrohlichen Dosis empfohlen. Da das Arzneimittel sauer ist und über den Urin ausgeschieden wird, ist es theoretisch vorteilhaft, ein Alkali zu verabreichen und Diurese auszulösen. Zusätzlich zu den supportiven Maßnahmen kann die orale Gabe von Aktivkohle helfen, die Absorption und Reabsorption von Ibuprofen-Filmtabletten zu verringern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Analgetika, andere Analgetika und Antipetika, Anilide. Paracetamol-Kombinationen.
ATC-Code: N02BE51

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkungsort und der Wirkmechanismus der schmerzstillenden Wirkung von Paracetamol sind zwar noch nicht eindeutig geklärt, jedoch wird die Schmerzstillung offensichtlich durch Erhöhung der Schmerzschwelle induziert. Der potenzielle Mechanismus könnte eine Hemmung des Signalwegs von Stickstoffmonoxid einschließen, die durch eine Vielzahl von Neurotransmitter-Rezeptoren, z.B. N-methyl-D-aspartat und Substanz P, vermittelt wird.

Ibuprofen ist ein Propionsäurederivat mit analgetischen, antiinflammatorischen und antipyretischen Eigenschaften. Die therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels als NSAID resultieren aus der Blockierung des Enzyms Cyclooxygenase, die wiederum zur Hemmung der Prostaglandinsynthese führt.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrigdosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide zusammen verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien 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) eine verminderte Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, lässt sich die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure herabsetzen kann, nicht ausschließen.

Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen wird ein klinisch relevanter Effekt nicht für wahrscheinlich erachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Klinische Studien

Randomisierte, doppelblinde Studien mit der Kombination wurden anhand eines akuten Zahnschmerz-Modells postoperativer Schmerzen durchgeführt. Die Studien erbrachten folgende Ergebnisse:

- Im Zeitraum von 48 Stunden zeigte dieses Arzneimittel (**Maxigesic® = Combogesic Filmtabletten**) einen schnelleren Wirkungseintritt als jeder der beiden Einzelbestandteile und bewirkte eine bessere Schmerzstillung als dieselbe Tagesdosis Paracetamol ($P=0,007$ in Ruhe, $P=0,006$ bei Aktivität) und Ibuprofen ($P=0,003$ in Ruhe, $P=0,007$ bei Aktivität)
- Alle drei beurteilten Dosen (eine halbe Filmtablette oder eine Filmtablette oder zwei Filmtabletten) waren im Vergleich zum Placebo wirksam ($P=0,004-0,002$), und die höchste Dosis [zwei Filmtabletten] erreichte die höchste Ansprechrate (50 %), die niedrigsten maximalen VAS-Schmerz-Scores, die längste Zeitdauer bis zur Anwendung von Notfallmedikamenten und den geringsten Prozentsatz von Patienten, die Notfallmedikamenten benötigten. All diese Messwerte wiesen einen signifikanten Unterschied zum Placebo ($P<0,05$) auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Sowohl Paracetamol, als auch Ibuprofen werden aus dem Gastrointestinaltrakt leicht resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel etwa 10 bis 60 Minuten nach oraler Gabe erreicht wurden.

Bei Einnahme zu einer Mahlzeit sind Rate und Resorption von sowohl Paracetamol, als auch Ibuprofen aus dem Kombinationspräparat leicht verzögert.

Verteilung

Wie jedes Paracetamol-haltige Arzneimittel verteilt sich dieses in den meisten Körpergeweben. Ibuprofen ist stark (90-99 %) an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Paracetamol wird extensiv über die Leber metabolisiert und vorwiegend in Form von inaktivem Glucuronid und Sulfat-Konjugaten über den Urin ausgeschieden. Weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden. Zu den Metaboliten von Paracetamol gehören kleine Mengen eines hydroxylierten Zwischenprodukts mit hepatotoxischer Aktivität. Dieses aktive Zwischenprodukt wird durch Konjugation mit Glutathion entgiftet, allerdings kann es sich nach Überdosierung von Paracetamol anreichern und besitzt bei ausbleibender Behandlung das Potential, schwere und sogar irreversible Leberschädigung zu verursachen.

Die Metabolisierung von Paracetamol bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kleinkindern verläuft anders als bei Erwachsenen, wobei das Sulfat-Konjugat deutlich dominiert.

Ibuprofen wird extensiv über die Leber, vorwiegend durch Glucuronidierung, zu inaktiven Bestandteilen metabolisiert.

Die Stoffwechselwege von Paracetamol und Ibuprofen unterscheiden sich voneinander, und es sollten keine Arzneimittelwechselwirkungen auftreten, wenn der Metabolismus des einen den Metabolismus des anderen beeinflusst. In einer formalen Studie, die eine solche Möglichkeit mittels humaner Leberenzyme untersuchte, konnten keine potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen in den Stoffwechselwegen festgestellt werden.

In einer anderen Studie wurde der Einfluss von Ibuprofen auf den oxidativen Metabolismus von Paracetamol bei gesunden freiwilligen Probanden im Nüchternzustand beurteilt. Die Studienergebnisse zeigten, dass Ibuprofen die Menge von oxidativ metabolisiertem Paracetamol nicht

veränderte, da die Menge des Paracetamols und seiner Metaboliten (Glutathion-, Mercapturat-, Cystein-, Glucuronid- und Sulfat-Paracetamol) bei alleiniger Gabe, in Form von Paracetamol, bzw. bei Gabe zusammen mit Ibuprofen (in der Festdosiskombination, unter der Bezeichnung Maxigesic®) ähnlich war. Diese Studie befreit Paracetamol von sämtlichen zusätzlichen, durch den hepatotoxischen Metaboliten NAPQI bedingten, Leberrisiken, wenn dieses gemeinsam mit Ibuprofen verabreicht wird.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol variiert von etwa 1 bis 3 Stunden.

Sowohl die inaktiven Metaboliten, als auch eine geringe Menge an unverändertem Ibuprofen werden rasch und vollständig über die Nieren eliminiert, wobei 95 % der verabreichten Dosis innerhalb von vier Stunden Verdauungszeit über den Urin ausgeschieden wurden. Die Eliminationshalbwertszeit von Ibuprofen beträgt etwa 2 Stunden.

Pharmakokinetische Zusammenhänge

In einer speziellen Studie zur Untersuchung möglicher Effekte von Paracetamol auf die Clearance von Ibuprofen und umgekehrt wurden keinerlei Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ibuprofen

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen wurden in Tiermodellen vorwiegend in Form von Läsionen und Ulzerationen des Gastrointestinaltrakts beobachtet. In-vitro und in-vivo-Studien lieferten keine klinisch relevanten Nachweise für ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien mit Ratten und Mäusen wurden keine Nachweise kanzerogener Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zur Ovulationshemmung bei Kaninchen und beeinträchtigte die Implantation bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben nachgewiesen, dass Ibuprofen die Plazentaschranke passiert. Bei Muttertieren wurden unter toxischen Dosen gehäuft Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

Bei Tieren haben sich unter der Anwendung eines Prostaglandinsynthetase-Hemmers erhöhter Prä- und Postimplantationsverlust und erhöhte embryofetale Sterblichkeit gezeigt. Außerdem wurden bei Tieren, die in der organogenetischen Periode einen Prostaglandinsynthetase-Hemmer erhielten, über ein gehäuftes Auftreten verschiedener, einschließlich kardiovaskulärer, Missbildungen berichtet.

Paracetamol

Paracetamol zeigte unter hepatotoxischen Dosen bei Mäusen und Ratten genotoxisches und kanzerogenes Potenzial (Leber- und Blasenmoleküle). Allerdings wird angenommen, dass diese genotoxische und kanzerogene Aktivität mit dem veränderten Metabolismus von Paracetamol in Zusammenhang stehen, wenn dieses in hohen Dosen/Konzentrationen angewandt wird, und kein Risiko für die klinische Anwendung darstellt.

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat

Talkum

Filmtablettenüberzug:

Opadry weiß OY-LS-58900, enthält:

- Hypromellose (E464)
- Lactose-Monohydrat
- Titandioxid (E171)
- Macrogol/PEG-4000
- Natriumcitrat (E331)

Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält jeweils 8, 10, 16, 20, 24, 30 oder 32 Filmtabletten in Blistern aus PVC-Folie/Aluminiumfolie.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vale Pharmaceuticals Limited
Dungarvan Enterprise Centre,
Lower Main Street,
Dungarvan,
Co. Waterford, X35 FX45,
Irland.

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138082

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.12.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.09.2022

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.