

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mexalen® Duo 200 mg/500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ibuprofen und 500 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis gebrochen weiß, ovale Filmtabletten mit den Abmessungen 19,7 mm x 9,2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen.
Mexalen Duo ist speziell geeignet bei Schmerzen, die durch alleinige Einnahme von Ibuprofen oder Paracetamol nicht gelindert werden können.

Mexalen Duo ist indiziert für Erwachsene ab 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur zur kurzzeitigen Anwendung (nicht länger als 3 Tage).

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 Einnahme für mehr als 3 Tage wird nicht empfohlen.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Eine Filmtablette ist bis zu dreimal täglich mit Wasser einzunehmen. Zwischen den einzelnen Dosen muss ein zeitlicher Abstand von mindestens sechs Stunden liegen.

Die Maximaldosis in einem Zeitraum von 24 Stunden beträgt 6 Filmtabletten (3 000 mg Paracetamol, 1 200 mg Ibuprofen).

Bei überhöhter Dosierung (mehr als 2 000 mg pro Tag) sind Leber- und Nierenschädigungen nicht auszuschließen.

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 NSAR für notwendig erachtet wird, soll die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Der Patient ist während der Therapie mit NSAR regelmäßig auf gastrointestinale Blutungen zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Mexalen Duo ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Im Fall einer leichten oder mittelgradigen Nierenfunktionsstörung darf die Einzeldosis 500 mg Paracetamol (eine Filmtablette) nicht überschreiten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist das Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung oder mit Morbus Gilbert-Meulengracht muss die Dosis reduziert oder das Dosisintervall verlängert werden. Die tägliche Dosis darf 2 g Paracetamol (4 Filmtabletten) nicht überschreiten. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist das Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

In den folgenden klinischen Situationen darf die tägliche Dosis 2 g Paracetamol (4 Filmtabletten) ebenfalls nicht überschritten werden:

- bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht unter 50 kg
- bei Dehydratation
- bei chronischer Mangelernährung
- bei chronischem Alkoholismus

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtablette(n) ist/sind mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Um das Risiko von gastrointestinalen Effekten zu minimieren, wird empfohlen, dass die Patienten Mexalen Duo zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktivem Alkoholismus, da exzessiver chronischer Alkoholkonsum den Patienten zur Hepatotoxizität prädisponieren kann (auf Grund der Paracetamol-Komponente).
- bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Angioödem, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria) im Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Vergangenheit.
- bei Patienten mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- bei Patienten, bei denen im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit NSAR gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese aufgetreten sind.
- bei Patienten mit zerebrovaskulärer oder anderer aktiver Blutung.
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) (siehe Abschnitt 4.4).
- bei Patienten mit ungeklärten Blutbildungsstörungen.
- bei Patienten mit schwerer Dehydratation (verursacht z. B. durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).
- während des letzten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ibuprofen

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 sowie die nachstehend aufgeführten gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken).

Dieses Arzneimittel ist zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt. Eine Einnahme für mehr als 3 Tage wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, ist mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen verbunden (siehe Abschnitt 4.5) und ist zu vermeiden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen bzw. in bestimmten Situationen ist Vorsicht geboten:

- angeborene Störungen des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrurie)
- Dehydratation
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei Patienten, die bereits auf andere Stoffe allergisch reagiert haben, da für sie bei der Anwendung von Ibuprofen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.
- bei Patienten, die unter Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemstörungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sogenanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Anwendung von Ibuprofen muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Atemwegserkrankungen

Bei Patienten, die unter Bronchialasthma oder allergischen Erkrankungen leiden oder daran gelitten haben, können NSAR, Berichten zufolge, einen Bronchospasmus herbeiführen.

Kardiovaskuläre, renale und hepatische Funktionsstörungen

Die Anwendung von NSAR kann eine dosisabhängige Verringerung der Prostaglandinbildung verursachen und zu einer Nierenfunktionsstörung führen. Das größte Risiko für diese Reaktion besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörung, Einnahme von Diuretika sowie bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.3) sowie bei längerdauernder Anwendung von Ibuprofen ist die Nierenfunktion zu überwachen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Niereninsuffizienz auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. $\leq 1\,200$ mg/Tag)

mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

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

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

Bei mit Ibuprofen behandelten Patienten wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Das Kounis-Syndrom umfasst kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion mit einer Verengung der Koronararterien und kann potenziell zu einem Myokardinfarkt führen.

Hämatologische Wirkungen

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

Gerinnungsstörungen

Ibuprofen kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sind daher sorgfältig zu überwachen.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollen die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die wahrscheinlich das gastrointestinale Risiko erhöhen, benötigen, ist eine Kombinationstherapie mit protektiven Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht zu ziehen (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollen jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen), insbesondere am Anfang der Behandlung, melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen könnten, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten, die ibuprofenhaltige Arzneimittel erhalten, zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sind bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht anzuwenden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

SLE und Mischkollagenose

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen, einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem 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, ist Ibuprofen unverzüglich abzusetzen und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht zu ziehen.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

Ophthalmologische Wirkungen

Unter NSAR wurden ophthalmologische Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb sind Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln Sehstörungen auftreten, augenärztlich zu untersuchen.

Maskierung der Symptome der zugrundeliegenden Infektionen

Ibuprofen 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 Ibuprofen zur Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollen einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Paracetamol

Vorsicht ist geboten, bei der Verabreichung von Paracetamol an Patienten mit:

- Nierenfunktionsstörung
- Leberfunktionsstörung
- Morbus Gilbert-Meulengracht
- Akuter Hepatitis
- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz
- Glutathionmangel
- Hämolytischer Anämie
- Chronischer Mangelernährung, niedrigem Body-Mass-Index, Anorexie
- Dehydratation
- Höherem Alter
- Begleitender Anwendung von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5)

Im Fall einer Überdosierung besteht das Risiko einer schweren Leberschädigung. Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer alkoholischer Lebererkrankung ist das Risiko einer Überdosierung von Paracetamol erhöht. Eine einzige Verabreichung des Mehrfachen der maximalen Paracetamol-Tagesdosis kann die Leber schwer schädigen. In solchen Fällen tritt keine Bewusstlosigkeit auf. Im Fall einer Überdosierung ist selbst bei Beschwerdefreiheit des Patienten umgehend ärztliche Hilfe aufzusuchen, da das Risiko einer verzögerten schweren Leberschädigung gegeben ist (siehe Abschnitt 4.9). Im Fall von chronischem Alkoholismus ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.2). Während der Behandlung mit Paracetamol darf kein Alkohol konsumiert werden.

Aufgrund des Risikos einer schweren Leberschädigung bei einer Überdosierung müssen Patienten davor gewarnt werden, gleichzeitig andere Paracetamol enthaltende Produkte anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.9).

Zugrundeliegende Lebererkrankungen erhöhen das Risiko einer Leberschädigung durch Paracetamol. Patienten mit bestehender Leber- oder Nierenfunktionsstörung sollen vor Einnahme dieses Arzneimittels ärztlichen Rat einholen.

Bei Patienten, die Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion aufweisen, wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Leberinsuffizienz auftritt, ist die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Glutathion-Depletion kann die Anwendung von Paracetamol das Risiko von metabolischer Azidose erhöhen (siehe Abschnitt 4.9).

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA)

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 und 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.

Mögliche Beeinflussung von Labortests

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

Urinuntersuchungen

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.

Weitere Warnhinweise

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, ist ärztlicher Rat einzuholen und die Behandlung abzubrechen. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Arzneimittelübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) ist bei Patienten zu vermuten, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen.

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

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzlindernder Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko kann unter körperlicher Belastung, die mit Salzverlust und Dehydratation einhergeht, erhöht sein und ist daher zu vermeiden.

Es wurden Fälle von Paracetamol-induzierter Hepatotoxizität, darunter auch tödliche Fälle, bei Patienten berichtet, die Paracetamol in Dosierungen innerhalb des therapeutischen Bereichs

einnahmen. Diese Fälle wurden bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Hepatotoxizität berichtet, darunter geringes Körpergewicht (< 50 kg), Nieren- und Leberfunktionsstörungen, chronischer Alkoholismus, gleichzeitige Einnahme hepatotoxischer Arzneimittel sowie akute und chronische Mangelernährung (geringe Glutathionreserven in der Leber). Paracetamol soll bei Patienten mit diesen Risikofaktoren mit Vorsicht angewendet werden. Vorsicht ist auch bei Patienten geboten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die Leberenzyme induzieren, sowie bei Erkrankungen, die zu einem Glutathionmangel prädisponieren können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9). Die Paracetamol-Dosen sollen in klinisch angemessenen Abständen überprüft werden, und die Patienten sollen auf das Auftreten neuer Risikofaktoren für Hepatotoxizität überwacht werden, die eine Dosisanpassung erforderlich machen könnten.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder Lebererkrankung in der Anamnese bzw. Patienten unter Langzeitbehandlung mit Ibuprofen oder Paracetamol sind in regelmäßigen Abständen die Leberfunktionswerte zu kontrollieren, da Ibuprofen Berichten zufolge einen leichten und vorübergehenden Einfluss auf die Leberenzyme hat.

Schwere Leberreaktionen, einschließlich Ikterus und Fälle von Hepatitis mit tödlichem Ausgang, wurden, wenngleich sehr selten, unter Ibuprofen wie auch unter anderen NSAR, 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.), ist Ibuprofen abzusetzen. Beide Wirkstoffe, insbesondere Paracetamol, haben Berichten zufolge Hepatotoxizität und sogar Leberinsuffizienz verursacht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dieses Arzneimittel ist in Kombination mit folgenden Arzneimitteln nicht anzuwenden:

- andere Arzneimittel, die Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure und Salicylate enthalten, oder andere entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR) (außer nach ärztlicher Anweisung), da diese das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

Dieses Arzneimittel (wie andere ibuprofenhaltige Arzneimittel) ist in Kombination mit folgenden Arzneimitteln mit Vorsicht anzuwenden:

- Antikoagulanzen: NSAR können die Wirkungen von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
- Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Betablocker und Angiotensin-II-Antagonisten) und Diuretika: NSAR können die Wirkungen dieser Arzneimittel abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Betablockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher ist eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden, und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte ist nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung zu ziehen. Diuretika können das Nephrotoxizitätsrisiko von NSAR erhöhen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Acetylsalicylsäure: Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide

gleichzeitig verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

- Herzglykoside: NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die GFR vermindern und die Plasmaspiegel von Glykosiden erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin-haltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Serumspiegeln von Digoxin führen. Eine Kontrolle des Serum-Digoxinspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
- Cholestyramin: Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Cholestyramin verzögert und reduziert (um 25%) die Resorption von Ibuprofen. Diese Arzneimittel sollen in einem Abstand von mindestens 2 Stunden angewendet werden.
- Ciclosporin: Erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität.
- Kortikosteroide: Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Lithium-haltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Lithium-Serumspiegeln führen. Eine Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
- Phenytoin: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Phenytoin-haltigen Arzneimitteln kann zu erhöhten Phenytoin-Serumspiegeln führen. Eine Kontrolle des Phenytoin-Serumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
- Methotrexat: Es gibt Hinweise auf eine mögliche Erhöhung der Plasmaspiegel von Methotrexat. Die Verabreichung von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Anwendung von Methotrexat kann zu erhöhten Methotrexatkonzentrationen und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.
- Mifepriston: Nach Gabe von Mifepriston sollen für 8-12 Tage keine NSAR angewendet werden, da diese die Wirkung von Mifepriston verringern können.
- Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko von Krämpfen in Verbindung mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die NSAIDs und Chinolone einnehmen, können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Krämpfen haben.
- Tacrolimus: Mögliches erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität, wenn NSAR zusammen mit Tacrolimus angewendet werden.
- Zidovudin: Erhöhtes Risiko einer hämatologischen Toxizität, wenn NSAR zusammen mit Zidovudin angewendet werden. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin und Ibuprofen erhalten.
- Aminoglykoside: NSAR können die Ausscheidung von Aminoglykosiden verringern.
- Probenecid und Sulfinpyrazon: Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
- Sulfonylharnstoffe: NSAR können die Wirkungen von Sulfonylharnstoffen verstärken. Bei Patienten, die gleichzeitig Sulfonylharnstoffe und Ibuprofen erhielten, wurden seltene Fälle von Hypoglykämie berichtet. Eine Kontrolle der Blutzuckerwerte wird als Vorsichtsmaßnahme bei gleichzeitiger Behandlung empfohlen.
- CYP2C9-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um etwa 80 bis 100 % erhöhte Exposition gegenüber (S)-(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn gleichzeitig CYP2C9-Inhibitoren angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.
- Pflanzenextrakte: Ginkgo biloba kann das Blutungsrisiko von NSAR verstärken.

Dieses Arzneimittel (wie andere Paracetamol-haltige Arzneimittel) ist in Kombination mit folgenden Arzneimitteln mit Vorsicht anzuwenden:

- Chloramphenicol: Erhöhte Plasmakonzentration von Chloramphenicol.

- Cholestyramin: Die Resorptionsgeschwindigkeit von Paracetamol wird durch Cholestyramin vermindert. Daher soll Cholestyramin nicht innerhalb von einer Stunde eingenommen werden, falls eine maximale Analgesie erforderlich ist.
- Wirkstoffe, die die Magenentleerung beschleunigen, wie z. B. Metoclopramid und Domperidon: Die Resorption von Paracetamol wird verstärkt.
- Wirkstoffe, die die Magenentleerung verzögern: Die Resorption von Paracetamol kann durch Wirkstoffe, die die Magenentleerung verzögern, wie z. B. Propanthelin, Antidepressiva mit anticholinergen Eigenschaften und Opioide, vermindert werden.
- Hepatotoxische Substanzen (siehe Abschnitt 4.4) oder Arzneimittel, die mikrosomale Leberenzyme induzieren (siehe Abschnitt 4.9): Die Hepatotoxizität von Paracetamol kann durch die begleitende Anwendung von leberwirksamen Arzneimitteln wie Barbituraten, trizyklischen Antidepressiva und Alkohol verstärkt werden.
- Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer verminderten Paracetamol-Clearance um etwa den Faktor 2. Bei Patienten, die gleichzeitig Probenecid einnehmen, ist die Paracetamoldosis zu reduzieren.
- 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.
- Zidovudin: Erhöhte Häufigkeit von Neutropenie. Daher sollen Paracetamol und Zidovudin ausschließlich auf ärztlichen Rat gleichzeitig eingenommen werden.
- Warfarin/Antikoagulanzen: Der antikoagulatorische Effekt von Warfarin und anderen Cumarinen kann durch längere regelmäßige Anwendung von Paracetamol verstärkt werden und ein erhöhtes Blutungsrisiko zur Folge haben; gelegentliche Dosen haben keinen signifikanten Effekt. Eine Überwachung der INR bei Patienten mit längerer Begleitanwendung wird empfohlen.
- Flucloxacillin: Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Einnahme mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Einnahme von Mexalen Duo 200 mg/500 mg Filmtabletten während der Schwangerschaft beim Menschen vor.

Aufgrund des Gehalts an Ibuprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie für kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Ibuprofen 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 soll Ibuprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

Wenn Ibuprofen von einer Frau eingenommen wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, ist die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Ibuprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche ist eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht zu ziehen. Ibuprofen ist abzusetzen, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

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

Daher ist Mexalen Duo im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Aufgrund des Gehalts an Paracetamol

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fötale/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 darf jedoch nur mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Stillzeit

Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in einer klinisch signifikanten Menge. Die vorliegenden veröffentlichten Daten stellen keine Kontraindikation für eine Anwendung während der Stillzeit dar.

Ibuprofen und seine Metaboliten können in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Es sind keine schädlichen Auswirkungen auf den Säugling bekannt.

Angesichts der oben genannten Befunde ist es bei kurzzeitiger Behandlung mit der für dieses Arzneimittel empfohlenen Dosis nicht erforderlich, das Stillen zu unterbrechen.

Fertilität

Die Einnahme des 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 bei denen eine Untersuchung zur Infertilität durchgeführt wird, ist das Absetzen des Arzneimittels in Betracht zu ziehen.

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

Mexalen Duo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Einnahme von NSAR sind Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Sehstörungen möglich. Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollen kein Fahrzeug führen oder keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien mit Paracetamol/Ibuprofen haben keine Anhaltspunkte für andere Nebenwirkungen

ergeben als unter Ibuprofen allein oder Paracetamol allein.

Bei den folgenden Nebenwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer. Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg/Tag), möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Ibuprofen allein oder Paracetamol allein in Verbindung gebracht werden, sind unten angegeben, tabellarisch angeordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Exazerbation infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis); in Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Störungen der Blutbildung ¹ .
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen ² wurden gemeldet. Dies können unspezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie sein.
	Gelegentlich	Urtikaria und Pruritus.
	Sehr selten	Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Symptome können sein: Schwellung von Gesicht, Zunge und Kehlkopf, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall (Anaphylaxie, Angioödem oder schwerer Schock) ² .
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Verwirrtheit, psychotische Reaktionen, Depression, Halluzinationen.
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen, wie z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

	Selten	Parästhesie, abnormale Träume.
	Sehr selten	Aseptische Meningitis ³ , Optikusneuritis, Somnolenz.
Augenerkrankungen	Sehr selten	Sehstörungen.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Hörverlust, Tinnitus und Vertigo.
Herzerkrankungen	Häufig	Ödem, Flüssigkeitseinlagerung.
	Sehr selten	Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie und andere Herzrhythmusstörungen wurden berichtet. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt.
	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie, Vaskulitis.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Verdickte Atemwegssekrete.
	Sehr selten	Reaktivität der Atemwege einschließlich: Asthma, Asthmaexazerbation, Bronchospasmus und Dyspnoe ² .
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden, wie z. B. Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Sodbrennen, Erbrechen und leichter Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt, der in Ausnahmefällen Anämie verursachen kann.
	Gelegentlich	Gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch oder gastrointestinale Blutung, Meläna, Hämatemesis ⁴ , ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn ⁵ , Gastritis, Pankreatitis, Flatulenz und Obstipation.
	Sehr selten	Ösophagitis, Bildung diaphragmaartiger Darmstrikturen.
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Leberfunktionsstörung, Leberschädigung, vor allem bei Langzeittherapie, Leberinsuffizienz, akute Hepatitis, Ikterus ⁶ .
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hyperhidrosis.
	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge ² .
	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (SCARs) (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, bullöse Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ²), Purpura und Alopezie.
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom). Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichtempfindlichkeitsreaktionen.
Erkrankungen der Nieren und	Gelegentlich	Harnverhalt.

Harnwege	Selten	Schädigung des Nierengewebes (papilläre Nekrose).
	Sehr selten	Nephrotoxizität verschiedener Formen, einschließlich interstitieller Nephritis, nephrotisches Syndrom, akutes Nierenversagen und chronische Niereninsuffizienz. Renale Nebenwirkungen wurden zumeist nach Überdosierung, chronischem Missbrauch (oft mehrerer Schmerzmittel) oder im Zusammenhang mit Paracetamol-bedingter Hepatotoxizität beobachtet. Akute tubuläre Nekrose tritt zumeist im Zusammenhang mit Leberinsuffizienz auf, wurde jedoch in seltenen Fällen auch als Einzelbefund beobachtet.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	Erschöpfung und Unwohlsein.
Untersuchungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht und abnormale Leberfunktionswerte unter Paracetamol. Kreatinin und Harnstoff im Blut erhöht.
	Gelegentlich	Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt und Thrombozytenzahl erhöht.
	Selten	Erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke ⁷ .

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

¹ Beispiele sind Agranulozytose, Anämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie. Erste Anzeichen sind Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Mundgeschwüre, grippeähnliche Symptome, starke Erschöpfung, Blutung ohne bekannte Ursache, Hämatome und Nasenbluten.

² Überempfindlichkeitsreaktionen wurden gemeldet. Diese können folgende Reaktionen umfassen: (a) nicht-spezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie, (b) Auswirkung auf die Atemwege, z. B. Asthma, Verschlechterung von Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe, oder (c) verschiedene Hautreaktionen, z. B. Pruritus, Urtikaria, Angioödem, und – in selteneren Fällen – exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme).

³ Die Pathogenese der arzneimittelinduzierten aseptischen Meningitis ist nicht vollständig geklärt. Die verfügbaren Daten zu NSAR-bedingter aseptischer Meningitis weisen jedoch (aufgrund einer zeitlichen Verbindung mit der Einnahme des Arzneimittels und dem Abklingen der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels) auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hin. Zu beachten sind Einzelfälle von aseptischer Meningitis unter der Anwendung von Ibuprofen bei Patienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen (wie systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenose), mit beobachteten Symptomen wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientiertheit (siehe Abschnitt 4.4).

⁴ Manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Menschen.

⁵ Siehe Abschnitt 4.4.

⁶ Eine Überdosierung von Paracetamol kann zu akutem Leberversagen, Leberversagen, Lebernekrose und Leberschädigung führen (siehe Abschnitt 4.9).

⁷ Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke: Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnehmen, 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ibuprofen

Bei Kindern kann die Einnahme von mehr als 400 mg/kg Ibuprofen Symptome hervorrufen. Bei Erwachsenen ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung weniger eindeutig.

Die Halbwertszeit bei einer Überdosierung beträgt 1,5 bis 3 Stunden.

Symptome

Die Symptome einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz oder seltener Diarrhoe einschließen. Ebenso möglich sind Nystagmus, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutungen. Bei schwerwiegenderen Vergiftungen zeigt sich die Toxizität im Zentralnervensystem, die sich als Vertigo, Schwindelgefühl, Benommenheit, gelegentlich Erregung und Desorientiertheit oder Koma manifestieren. Manchmal entwickeln Patienten Krampfanfälle. Eine längere Anwendung bei höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Hypothermie und Hyperkaliämie können auftreten und die Prothrombinzeit/INR kann, wahrscheinlich wegen der Wechselwirkung mit zirkulierenden Gerinnungsfaktoren, verlängert sein. Akutes Nierenversagen, Leberschäden, Blutdruckabfall, Atemdepression und Zyanose können auftreten. Bei Asthmatikern ist eine Verschlechterung des Asthmas möglich.

Behandlung

Die Behandlung soll symptomatisch und unterstützend sein und die Freihaltung der Atemwege sowie die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen bis zur Stabilisierung umfassen. Die orale Gabe von Aktivkohle soll erwogen werden, wenn der Patient innerhalb 1 Stunde nach Einnahme einer potenziell toxischen Menge vorstellig wird. Häufige oder langanhaltende Krampfanfälle sind mit intravenösem Diazepam oder Lorazepam zu behandeln. Bei Asthma sollen Bronchodilatoren verabreicht werden.

Paracetamol

Eine Überdosierung von Paracetamol kann zu Leberschäden führen, die tödlich verlaufen können.

Bei einigen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Leberschäden aufgrund einer Paracetamol-Toxizität.

Zu den Risikofaktoren zählen:

- Patienten mit Lebererkrankungen
- ältere Patienten
- Kleinkinder
- Patienten, die langfristig mit Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut oder anderen Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren, behandelt werden.
- Patienten, die regelmäßig mehr Ethanol konsumieren als empfohlen
- Patienten mit Glutathionmangel, z. B. bei Essstörungen, Mukoviszidose, HIV-Infektion, Hungern oder Kachexie.

Symptome

Symptome einer Paracetamol-Überdosierung innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Abdominalschmerz, die Patienten können aber auch asymptomatisch sein.

Eine Überdosierung von Paracetamol kann zu einer Leberzellnekrose führen, die eine vollständige und irreversible Nekrose auslösen kann, was zu einer hepatozellulären Insuffizienz, einer metabolischen Azidose und einer Enzephalopathie führt, die wiederum Koma und Tod zur Folge haben können. Gleichzeitig werden erhöhte Werte der Lebertransaminasen (AST, ALT), der Laktatdehydrogenase und des Bilirubins sowie erhöhte Prothrombinspiegel beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Einnahme auftreten können.

Bei Patienten, die mehr als die empfohlenen Mengen an Paracetamol eingenommen haben, ist eine Leberschädigung wahrscheinlich. Es wird angenommen, dass überschüssige Mengen des toxischen Metaboliten irreversibel an das Lebergewebe gebunden werden.

Leberschädigung kann sich 12 bis 48 Stunden nach der Einnahme in Form von auffälligen Befunden bei Leberfunktionstests äußern. Es können Störungen des Glucosestoffwechsels und metabolische Azidose auftreten. Bei schwerer Vergiftung kann Leberinsuffizienz zu Enzephalopathie, Blutung, Hypoglykämie und Hirnödem voranschreiten und zum Tode führen. Akutes Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose (deutliche Symptome: Schmerzen im Lendenbereich, Hämaturie und Proteinurie) kann sich auch ohne Vorliegen schwerer Leberschädigung entwickeln. Herzrhythmusstörungen und Pankreatitis wurden ebenfalls gemeldet.

Behandlung

Bei einer Paracetamol-Überdosierung ist eine sofortige Behandlung entscheidend. Auch wenn keine charakteristischen Frühsymptome vorliegen, sind die Patienten dringend zur sofortigen medizinischen Betreuung an ein Krankenhaus zu überweisen. Die Symptome beschränken sich möglicherweise auf Übelkeit oder Erbrechen und spiegeln u. U. nicht den Schweregrad der Überdosierung oder das Risiko von Organschäden wider. Die Behandlung hat gemäß anerkannter Behandlungsleitlinien zu erfolgen. Es soll eine symptomatische Behandlung erfolgen.

Es soll eine Blutentnahme zur Bestimmung der anfänglichen Paracetamol-Plasmakonzentration vorgenommen werden. Bei einer einmaligen akuten Überdosierung soll die Paracetamol-Plasmakonzentration 4 Stunden nach der Einnahme gemessen werden (frühere Konzentrationswerte sind unzuverlässig). Die Verabreichung von Aktivkohle soll in Betracht gezogen werden, wenn die Überdosis von Paracetamol innerhalb der letzten Stunde eingenommen wurde.

Die Behandlung mit dem Antidot N-Acetylcystein soll so früh wie möglich und bis zu 24 Stunden nach Einnahme von Paracetamol gemäß nationaler Behandlungsleitlinien erfolgen. Die maximale Schutzwirkung wird jedoch bis zu 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nach diesem Zeitpunkt nimmt die Wirksamkeit des Antidots rapide ab.

Bei Bedarf soll der Patient entsprechend dem festgelegten Dosierungsschema intravenöses N-Acetylcystein erhalten. Falls es nicht zu Erbrechen kommt, kann orales Methionin eine geeignete Alternative für entlegene Gegenden außerhalb des Krankenhauses sein.

Patienten, die mehr als 24 Stunden nach der Einnahme mit einer schwerwiegenden Leberfunktionsstörung vorstellig werden, sollen sich ärztliche Hilfe bei einem Toxikologen holen und sind gemäß den anerkannten Leitlinien zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Analgetika. Andere Analgetika und Antipyretika; Anilide; Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika.
ATC-Code: N02BE51

Wirkmechanismus

Die pharmakologischen Wirkungen von Paracetamol und Ibuprofen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkortes und Wirkmechanismus. Diese komplementären Wirkmechanismen sind synergistisch, was zu einer größeren Antinozizeption und Antipyrese führt als bei alleiniger Anwendung der Einzelwirkstoffe.

Wenngleich der genaue Ort und Mechanismus der analgetischen Wirkung von Paracetamol nicht klar definiert sind, scheint die Analgesie durch Erhöhung der Schmerzschwelle herbeigeführt zu werden. An dem potenziellen Mechanismus kann eine durch verschiedene Neurotransmitterrezeptoren, darunter N-Methyl-D-Aspartat und Substanz P, vermittelte Hemmung des Stickstoffmonoxid-Wegs beteiligt sein.

Ibuprofen ist ein Propionsäure-Derivat mit analgetischer, antiinflammatorischer und antipyretischer Aktivität. Die therapeutische Wirkung des Arzneimittels als NSAR resultiert aus seinem hemmenden Effekt auf das Enzym Cyclooxygenase, der zu einer Reduktion der Prostaglandinsynthese führt.

Pharmakodynamik

Ibuprofen ist ein NSAR, das seine Wirksamkeit in gängigen tierexperimentell basierten Entzündungsmodellen durch Hemmung der Prostaglandinsynthese gezeigt hat.

Prostaglandine sensibilisieren nozizeptive afferente Nervenendigungen gegenüber Mediatoren wie Bradykinin.

Ibuprofen entfaltet daher eine schmerzstillende Wirkung durch die periphere Hemmung des Cyclooxygenase-2(COX-2)-Isoenzyms, was zu einer Verringerung der Sensibilisierung nozizeptiver Nervenenden führt. Es wurde außerdem gezeigt, dass Ibuprofen die induzierte Leukozytenmigration in entzündete Bereiche hemmt. Ibuprofen hat eine ausgeprägte Wirkung im Rückenmark, was zum Teil auf die Hemmung von der COX zurückzuführen ist.

Die antipyretischen Wirkungen von Ibuprofen beruhen auf der zentralen Hemmung von Prostaglandinen im Hypothalamus. Ibuprofen hemmt reversibel die ADP- und Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmen kann, wenn beide Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigen, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg), zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf eine 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 Wirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

Der genaue Wirkmechanismus von Paracetamol ist noch nicht vollständig geklärt; es gibt jedoch zahlreiche Hinweise, die die Hypothese einer zentral antinozizeptiven Wirkung stützen. Verschiedene biochemische Studien deuten auf eine Hemmung der zentralen COX-2-Aktivität hin.

Paracetamol kann zudem die Aktivität der absteigenden 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)-Bahnen stimulieren, die die nozizeptive Signalübertragung im Rückenmark hemmen. Es gibt Hinweise darauf, dass Paracetamol ein sehr schwacher Hemmer der peripheren COX-1- und COX-2-Isoenzyme ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von Ibuprofen und Paracetamol wurde bei Schmerzen im Zusammenhang mit Kopfschmerzen, Zahnschmerzen und Dysmenorrhö sowie bei Fieber nachgewiesen; darüber hinaus wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit Schmerzen und Fieber im Zusammenhang mit Erkältung und Grippe sowie in Schmerzmodellen wie Halsschmerzen, Muskelschmerzen oder Weichteilverletzungen und Rückenschmerzen nachgewiesen.

Dieses Arzneimittel eignet sich besonders für Schmerzen, die durch Ibuprofen 400 mg oder Paracetamol 1000 mg allein nicht gelindert wurden, und bietet eine schnellere Schmerzlinderung als Ibuprofen.

Es wurden randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit der Kombination unter Verwendung des akuten Schmerzmodells für postoperative Zahnschmerzen durchgeführt. Die Studien zeigen, dass:

- Dieses Arzneimittel eine wirksamere Schmerzlinderung als Paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) und Ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$) bietet, was sowohl klinisch als auch statistisch signifikant ist.
- Die Dauer der analgetischen Wirkung bei diesem Arzneimittel (8,4 Stunden) signifikant länger war als bei Paracetamol 500 mg (4 Stunden, $p < 0,0001$) oder 1000 mg (5,2 Stunden, $p < 0,0001$).
- Die Gesamtbewertung des Studienarzneimittels durch die Probanden ein hohes Maß an Zufriedenheit zeigte: 88,0 % bewerteten das Arzneimittel hinsichtlich der Schmerzlinderung als „gut“, „sehr gut“ oder „ausgezeichnet“. Das Kombinationspräparat schnitt signifikant besser ab als Ibuprofen 200 mg, Paracetamol 500 mg und 1000 mg ($p < 0,001$ in allen Fällen).

Eine Einzeldosis dieses Arzneimittels bietet eine wirksamere Schmerzlinderung als eine Kombination aus 1000 mg Paracetamol und 30 mg Codeinphosphat ($p = 0,0001$) und erwies sich als nicht unterlegen gegenüber einer Kombination aus 400 mg Ibuprofen und 25,6 mg Codeinphosphat.

Dieses Arzneimittel hat einen schnellen Wirkungseintritt mit einer „nachgewiesenen spürbaren Schmerzlinderung“, die im Median nach 15,6 Minuten (Dosis von 1 Tablette) bzw. 18,3 Minuten (Dosis von 2 Tabletten) erreicht wird, was schneller ist als bei Ibuprofen 200 mg (30,1 Minuten, $p < 0,001$), Ibuprofen 400 mg (23,8 Minuten, $p = 0,0001$) und Paracetamol 500 mg (23,7 Minuten, $p = 0,0001$). Eine „bedeutende Schmerzlinderung“ wurde bei diesem Produkt im Median nach 39,3 Minuten (Dosis von 1 Tablette) bzw. 44,6 Minuten (Dosis von 2 Tabletten) erreicht, was signifikant schneller war als bei Ibuprofen 200 mg (80,0 Minuten, $p < 0,0001$), Ibuprofen 400 mg (70,5 Minuten, $p = 0,0001$), Paracetamol 500 mg (50,4 Minuten, $p = 0,001$) und Paracetamol 1000 mg (45,6 Minuten, $p < 0,05$).

Weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien wurden mit der Kombination unter Verwendung des akuten Schmerzmodells für postoperative Zahnschmerzen durchgeführt. Die Studien zeigen, dass:

- Dieses Arzneimittel eine wirksamere Schmerzlinderung bietet als Paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) und Ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$).

- Die Dauer der analgetischen Wirkung bei diesem Arzneimittel (9,1 Stunden) signifikant länger war als bei Paracetamol 500 mg (4 Stunden) oder 1000 mg (5,2 Stunden).
- Die Gesamtbewertung des Studienarzneimittels durch die Probanden ein hohes Maß an Zufriedenheit zeigte: 93,2 % bewerteten das Arzneimittel hinsichtlich der Schmerzlinderung als „gut“, „sehr gut“ oder „ausgezeichnet“. Das Kombinationspräparat schnitt signifikant besser ab als Paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).

Eine weitere randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studie wurde mit dem Arzneimittel zur Behandlung chronischer Knieschmerzen durchgeführt. Die Studie zeigte, dass:

- Das Arzneimittel eine wirksamere Schmerzlinderung bietet als Paracetamol 1000 mg, sowohl bei der Kurzzeitbehandlung ($p < 0,01$) als auch bei der Langzeitbehandlung ($p < 0,01$).

Die Gesamtbewertung des Arzneimittels durch die Probanden zeigte ein hohes Maß an Zufriedenheit: 60,2 % bewerteten das Arzneimittel als „gut“ oder „ausgezeichnet“ für die Langzeitbehandlung von Knieschmerzen. Das Arzneimittel schnitt signifikant besser ab als Paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$). Dieses Produkt bietet eine wirksamere Schmerzlinderung als eine Kombination aus Paracetamol 1000 mg und 30 mg Codeinphosphat ($p < 0,0001$) und eine Kombination aus 400 mg Ibuprofen und 25,6 mg Codeinphosphat ($p = 0,0001$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ibuprofen wird gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und ist stark an Plasmaproteine gebunden. Ibuprofen diffundiert in die Synovialflüssigkeit. Die Plasmaspitzenkonzentration von Gesamt-Ibuprofen (C_{max}) wurde innerhalb von 75 Minuten nach Einnahme einer Einzeldosis Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten auf nüchternen Magen erreicht. Die Ibuprofen-Plasmaspiegel dieses Arzneimittels sind bereits 5 Minuten nach der Einnahme auf nüchternen Magen nachweisbar. Der mittlere Plasma-AUC-Wert und der C_{max} -Wert für das Gesamt-Ibuprofen (R- und S-Ibuprofen) betrugen 61,467 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bzw. 17,537 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Wurden Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, wurde für S-Ibuprofen die Plasmaspitzenkonzentration von 8,934 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nach 80 Minuten erreicht. Der AUC-Wert betrug 33,985 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Paracetamol wird leicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei den üblichen therapeutischen Konzentrationen ist die Plasmaproteinbindung vernachlässigbar, obwohl dies dosisabhängig ist. Die Plasmaspitzenkonzentrationen von Paracetamol aus Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten wurden innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme auf nüchternen Magen erreicht. Die Paracetamol-Plasmaspiegel dieses Arzneimittels sind bereits 5 Minuten nach der Einnahme auf nüchternen Magen nachweisbar. Der mittlere Plasma-AUC-Wert und der C_{max} -Wert für Paracetamol betrugen 27,157 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bzw. 8,969 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Wurden Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, betrug die Plasmaspitzenkonzentration von Paracetamol 5,762 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und wurde nach 1,0 Stunden erreicht. Der AUC-Wert betrug 23,555 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Biotransformation und Elimination

Ibuprofen wird in der Leber zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt, die vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden – entweder in Form der eigentlichen Metaboliten oder als Hauptkonjugate zusammen mit vernachlässigbaren Mengen an unverändertem Ibuprofen. Die renale Ausscheidung erfolgt rasch und vollständig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. In einer begrenzten Anzahl von Studien war Ibuprofen in sehr geringen Konzentrationen in der Muttermilch nachweisbar.

Paracetamol wird in der Leber metabolisiert und hauptsächlich in Form von Glucuronid- und Sulfatkonjugaten mit dem Urin ausgeschieden, und zwar zu etwa 10 % als Glutathionkonjugate. Weniger als 5 % des Paracetamols wird in unveränderter Form ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden. Infolge einer Paracetamol-Überdosierung kann sich ein weniger bedeutsamer Hydroxy-Metabolit

anreichern und eine Leberschädigung verursachen. Dieser Metabolit wird normalerweise in sehr geringen Mengen von Oxidasen mit gemischter Funktion in der Leber produziert und durch Konjugation mit Glutathion der Leber entgiftet.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede im pharmakokinetischen Profil von Paracetamol oder Ibuprofen beobachtet.

Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen

Die Bioverfügbarkeit und die pharmakokinetischen Profile von Paracetamol und Ibuprofen sind bei Einnahme in Form des vorliegenden Kombinationspräparats als Einzel- oder Mehrfachdosis nicht verändert.

Dieses Arzneimittel ist verfahrenstechnisch so formuliert, dass Paracetamol und Ibuprofen gleichzeitig freigesetzt werden und die Wirkstoffe so eine Kombinationswirkung erbringen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ibuprofen

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in tierexperimentellen Studien vor allem in Form von Läsionen und Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien lieferten keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation bei Kaninchen und zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazentaschranke passiert. Für maternal toxische Dosen wurde eine erhöhte Inzidenz von Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

Bei Tieren erhöhte die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers nachweislich prä- und postimplantäre Verluste sowie die embryo-fötale Letalität. Zudem wurde bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten, von erhöhten Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, darunter kardiovaskuläre Fehlbildungen, berichtet.

Ibuprofen stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

Paracetamol

Paracetamol in hepatotoxischen Dosen hat bei Mäusen und Ratten genotoxisches und karzinogenes Potenzial (Leber- und Blasen-tumore) gezeigt. Es wird jedoch angenommen, dass diese genotoxische und karzinogene Aktivität bei hohen Dosen/Konzentrationen mit Änderungen in der Verstoffwechslung von Paracetamol verbunden ist und in der klinischen Anwendung kein Risiko darstellt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Maisstärke

Crospovidon (TypA) (E1202)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

Povidon K30 (E1201)

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Talkum (E553b)

Stearinsäure

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Talkum (E553b)

Macrogol 3350 (E1521)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-PVC/PVDC-Blisterpackungen und perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen, verpackt in Faltschachteln mit 10, 20 oder 20 x 1 Filmtablette(n).

Kindergesicherte Aluminium-PVC/PVDC-Blisterpackungen und perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen, verpackt in Faltschachteln mit 10, 20 oder 20 x 1 Filmtablette(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Donau-City-Straße 11, Ares Tower, Top 13
1220 Wien
Österreich
Tel.: +43 1 97 007 0
E-Mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 142812

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

06.2026

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei mit W2, apothekenpflichtig.