

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duoval 500 mg/150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
3,81 mg Lactose-Monohydrat / Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, 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).

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

Wenn die Symptome anhalten oder sich verschlimmern, oder wenn das Arzneimittel länger als 3 Tage benötigt wird, sollte 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 Tablette (500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen) bis zwei Tabletten (1000 mg Paracetamol und 300 mg Ibuprofen) alle sechs Stunden, nach Bedarf, bis maximal sechs Tabletten 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 angewendet 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 unter 18 Jahren

Duoval 500 mg/150 mg 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)
- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Ibuprofen, andere NSAIDs 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, bei denen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAIDs Asthma, Urtikaria oder allergische Reaktionen aufgetreten sind.
- bei Patienten, bei denen in Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit NSAIDs eine Magen-Darm-Blutung oder -Perforation in der Anamnese aufgetreten ist.
- bei Patienten mit aktiver oder mit rezidivierender peptischer Ulzeration/Hämorrhagie in der Anamnese (zwei oder mehr zeitlich getrennte Episoden einer bestätigten Ulzeration oder Blutung).
- bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- bei Patienten mit zerebrovaskulärer oder anderer aktiver Blutung.
- bei Patienten mit Blutbildungsstörungen.
- im dritten Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- bei 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), beständiger 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 Alkoholgengen 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 (GI), Ulzeration oder Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, wurden unter allen NSAIDs berichtet und traten zu allen Behandlungszeitpunkten mit und ohne Warn-

symptome 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 Kortikosteroide, 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 angewendet werden.

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

Die Anwendung von Duoval 500 mg/150 mg 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

Ibuprofenhaltige 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 Bindegeweberkrankungen 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-Hydroxyindoleessigsäure (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 von Infektionszeichen

NSAIDs können Infektions- und Fiebersymptome maskieren.

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

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen

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

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, entsprechend 22,86 mg Lactose pro maximal empfohlener Tagesdosis. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

4.5 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN UND SONSTIGE WECHSELWIRKUNGEN

Dieses Arzneimittel sollte ohne ärztliche Anweisung nicht zusammen mit anderen Paracetamol-, Ibuprofen-, Acetylsalicylsäure- und Salicylat-haltigen Arzneimitteln oder mit anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs) 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. 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 angewendet 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 Kortikosteroiden, 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, Sulfonharnstoff, Antibiotika der Chinolon-Gruppe und CYP2C9-Hemmern (Voriconazol, Fluconazol) haben.

Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen auf Grund des Potenzials für verstärkte Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gemeinsam gegeben 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 Entwässerungstabletten bezeichnet werden
- Lithium, ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Formen von Depression
- Methotrexat, ein Arzneimittel zur Behandlung von Arthritis und bestimmten Krebsarten
- Kortikosteroide, wie z. B. Prednison und 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 während der Schwangerschaft beim Menschen vor.

Für Ibuprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie für kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers 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 embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft sollte Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder wenn es während des ersten und zweiten Trimenons einer Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);

- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann; die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann.
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs.

Folglich sind Duoval 500mg/150mg Filmtabletten im letzten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert.

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 einer klinisch signifikanten Menge und gemäß den vorliegenden veröffentlichten Daten stellt das Stillen keine Kontraindikation 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 Befunde ist es bei kurzzeitiger Behandlung mit der für dieses Arzneimittel empfohlenen Dosis nicht erforderlich das Stillen zu unterbrechen.

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 bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

4.7 AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN

Nach der Einnahme von NSAIDs sind Nebenwirkungen, 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 Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg Filmtabletten (unter der Bezeichnung „Maxigesic“) haben keine Anhaltspunkte für andere Nebenwirkungen ergeben als unter Paracetamol allein oder Ibuprofen allein. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

1. Sehr häufig (> 1/10);
2. Häufig (> 1/100, < 1/10);
3. Gelegentlich (> 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 Faszitis) beschrieben.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit. Wenngleich kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen wurde, sind Blutungsereignisse (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, Vasculitis in Form von Purpura Schönlein-Henoch, Angioödem.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten: Im Fall von metabolischer Azidose ist die Kausalität unsicher, da mehr als ein Arzneimittel eingenommen wurde. Der Fall von metabolischer Azidose trat nach Einnahme von 75 Gramm Paracetamol, 1,95 Gramm Acetylsalicylsäure und einer geringen Menge eines flüssigen Haushaltsreinigers auf. Der Patient hatte zudem eine Vorgeschichte mit zerebralen Krampfanfällen, die nach Bericht der Autoren zu einem erhöhten Laktat-Spiegel, einem Anhaltspunkt für metabolische Azidose, beigetragen haben könnten. Zu den metabolischen Nebenwirkungen zählte Hypokaliämie. Metabolischen Nebenwirkungen, einschließlich metabolischer Azidose, wurden nach einer massiven Überdosierung von Paracetamol berichtet. Gelegentlich: Gynäkomastie, hypoglykämische Reaktion.
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 Morbus Crohn wurden nach Verabreichung berichtet. Seltener wurde Gastritis beobachtet und Pankreatitis berichtet. Sehr selten: Ösophagitis, Bildung diaphragmaartiger Darmstrikturen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5.

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).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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. Eine Leberschädigung kann 12 bis 48 Stunden nach der Einnahme auftreten. Es können Störungen des Glucosestoffwechsels und metabolische Azidose auftreten. Bei schwerer Vergiftung kann Leberversagen zu Enzephalopathie, Koma und Tod führen. Akute Niereninsuffizienz mit akuter tubulärer Nekrose kann sich ohne schwere Leberschädigung entwickeln. Es wurden Herzrhythmusstörungen berichtet. Eine 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.

Bei schwerwiegender Vergiftung kann eine metabolische Azidose auftreten.

Behandlung

Paracetamol:

Bei der Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung ist eine sofortige Behandlung entscheidend, auch wenn keine offenkundigen Symptome vorliegen, da Risiken von Leberschädigungen bestehen, die sich erst nach einigen Stunden oder sogar Tagen zeigen. 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 Antidot, 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

Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten: Leberschädigung, vor allem bei Langzeittherapie, Leberinsuffizienz. Leberfunktionsstörung, Hepatitis und Ikterus. Bei Überdosierung kann Paracetamol akute Leberinsuffizienz, Lebernekrose und Leberschädigung verursachen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hautausschlag (einschließlich makulopapulärer Art), Pruritus. 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. Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom). Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Harnverhalt Selten: Schädigung des Nierengewebes (papilläre Nekrose), insbesondere unter Langzeittherapie Sehr selten: Nephrotoxizität verschiedener Formen, einschließlich interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom und akute und chronische Niereninsuffizienz. 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. 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.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten: Erschöpfung und Unwohlsein.
Untersuchungen	Häufig: Alanin-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht und abnormale Leberfunktionswerte unter Paracetamol. Blutkreatinin erhöht und Harnstoff im Blut erhöht. Gelegentlich: Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin verringert und Thrombozytenzahl erhöht. Selten: erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut

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 4 oder 5 Tage nach der Überdosis auf, 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 unterstützenden Maßnahmen kann die orale Gabe von Aktivkohle helfen, die Resorption und Rückresorption von Ibuprofen-Tabletten zu verringern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 Propionsäure-Derivat 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 zeigen 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 = Duoval 500 mg/150 mg 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 Tablette oder eine Tablette oder zwei Tabletten) waren im Vergleich zu Placebo wirksam ($p = 0,004$ - $0,002$), und die höchste Dosis [zwei Tabletten] 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 zu 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 Einnahme erreicht werden.

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

Verteilung

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

Biotransformation

Paracetamol wird weitgehend in der 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 Leberschädigungen zu verursachen.

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

Ibuprofen wird weitgehend 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, bei denen der Metabolismus des einen Arzneimittels 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 räumt aus, dass bei der gemeinsamen Anwendung von Paracetamol und Ibuprofen irgendwelche zusätzlichen, durch den hepatotoxischen Metaboliten NAPQI bedingte, Leberisiken bestehen.

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 zeigte sich in Tierversuchen hauptsächlich in Form von Läsionen und Ulzerationen des Gastrointestinaltraktes. *In-vitro*- und *in-vivo*-Studien ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf karzinogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Für maternal toxische Dosen wurde eine erhöhte Häufigkeit von Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

Paracetamol

Paracetamol zeigte in hepatotoxischen Dosen bei Mäusen und Ratten ein genotoxisches und karzinogenes Potenzial (Leber- und Blasen-tumoren). Es wird jedoch angenommen, dass diese genotoxische und karzinogene Aktivität mit Veränderungen im Paracetamol-Stoffwechsel zusammenhängen, die durch hohe Dosen/Konzentrationen verursacht werden und kein Risiko für die klinische Anwendung darstellen.

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 (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Talkum

Filmüberzug:

Opadry weiß OY-LS-58900 enthält:
Hypromellose (E464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Natriumcitrat (Ph.Eur.) (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 8, 10, 16, 20, 24, 30, 32 bzw. 50 Filmtabletten in PVC-Folie/Aluminiumfolie-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österreich

Mitvertrieb
EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202581.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig