

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synofen

500 mg/200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Paracetamol und 200 mg Ibuprofen.

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.

Synofen ist speziell anwendbar bei Schmerzen, die durch alleinige Anwendung von Ibuprofen oder Paracetamol nicht gelindert werden können.

Synofen wird angewendet bei Erwachsenen 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, sollte der Patient ärztlichen Rat einholen. Dieses Arzneimittel ist zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt. Eine Anwendung 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:

1 Tablette ist bis zu dreimal täglich mit Wasser einzunehmen.

Zwischen den einzelnen Dosen sollte ein zeitlicher Abstand von mindestens sechs Stunden liegen.

Die Maximaldosis in einem Zeitraum von 24 Stunden beträgt 6 Tabletten (3.000 mg Paracetamol, 1.200 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 NSAR für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Der Patient sollte während der Therapie mit NSAR regelmäßig auf gastrointestinale Blutungen überwacht werden.

Patienten mit Nieren-/Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Synofen ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht indiziert.

Art der AnwendungZum Einnehmen.

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

Um Nebenwirkungen zu minimieren, wird empfohlen, dass die Patienten *Synofen* zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden:

- 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 Blutbildungsstörungen.
- bei Patienten mit schwerer Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).
- während des letzten Trimesters der Schwangerschaft aufgrund des Risikos eines vorzeitigen Verschlusses des fetalen Ductus arteriosus mit möglicher pulmonaler Hypertonie (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paracetamol

Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer alkoholbedingter Lebererkrankung ist die Gefahr einer Paracetamol-Überdosierung größer. Aufgrund des Risikos einer verzögerten, schwerwiegenden Leberschädigung ist im Falle einer Überdosierung umgehend medizinischer Rat einzuholen, selbst wenn der Patient sich gut fühlt.

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden,

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- leichte bis mäßige hepatozelluläre Insuffizienz
- Gilbert-Syndrom (familiärer, nicht-hämolytischer Ikterus)
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- hämolytische Anämie
- chronische Mangelernährung (niedrige Reserven von hepatischem Glutathion)
- Dehydratation

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.

Beeinflussung von Labortests

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

Urinwerte

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

Paracetamol kann Labortests für Serumharnsäure mit Phosphorwolframsäure und Blutzuckertests mit Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

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 Anwendung 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 sollte vermieden werden.

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 Porphyrie)
- Dehydratation
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei Patienten, die bereits schon 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.

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 sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden und hohe Dosen (2.400 mg/Tag) vermieden werden. Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2.400 mg/Tag) erforderlich sind.

Hämatologische Wirkungen

Es wurden sehr 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 NSAR auch, die Thrombozytenaggregation hemmen. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass Ibuprofen die Blutungszeit (jedoch innerhalb des Normbereichs) verlängert. Da diese Verlängerung der Blutungszeit bei Patienten mit bestehenden Hämostasestörungen übermäßig stark ausfallen kann, sollten Ibuprofen-haltige Präparate bei Patienten mit endogenen Gerinnungsstörungen und bei Patienten unter Antikoagulationstherapie mit Vorsicht angewendet werden.

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 sollten 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, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten 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 sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

SLE und Mischkollagenose:

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

Dermatologische Wirkungen:

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, wie exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Im Zusammenhang mit ibuprofenhaltigen Arzneimitteln wurde über die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Beim ersten Auftreten von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit ist dieses Arzneimittel abzusetzen.

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 sollten Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln Sehstörungen auftreten, augenärztlich untersucht werden.

Maskierung der Symptome der zugrundeliegenden Infektionen

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

Weitere Warnhinweise

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.

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

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 sollte daher vermieden werden.

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, ist die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

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.), sollte Ibuprofen abgesetzt werden. Beide Wirkstoffe, insbesondere Paracetamol, haben Berichten zufolge Hepatotoxizität und sogar Leberinsuffizienz verursacht.

Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität

Siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Paracetamol

Dieses Arzneimittel (wie andere Paracetamol-haltige Arzneimittel) sollte in Kombination mit folgenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden:

- Chloramphenicol: Erhöhte Plasmakonzentration von Chloramphenicol.
- Cholestyramin: Die Resorptionsgeschwindigkeit von Paracetamol wird durch Cholestyramin vermindert. Daher sollte 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 vermindert werden.
- Das Risiko für eine Paracetamol-Toxizität kann bei Patienten, die andere potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder mikrosomale Leberenzyme induzierende Wirkstoffe, wie z. B. Alkohol und Antikonvulsiva erhalten, erhöht sein.
- 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, sollte die Paracetamoldosis reduziert werden.
- 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 mit Zidovudin und Cotrimoxazol behandelt wurde.
- Warfarin: Eine längere, regelmäßige Anwendung von Paracetamol kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarinen verstärken und zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Eine gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keine signifikante Wirkung.

- Flucloxacillin: Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

Ibuprofen

Dieses Arzneimittel (wie andere ibuprofenhaltige Arzneimittel und NSAR) sollte in Kombination mit folgenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden:

- Andere NSAR, einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr NSAR sollte vermieden werden, weil dies das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).
- 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 sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden, und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. 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: 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.
- 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: Innerhalb von 8 bis 12 Tagen nach Gabe von Mifepriston sollten keine NSAR angewendet werden, da diese die Wirkung von Mifepriston verringern können.
- Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, kann das Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen erhöht sein.
- 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. Vorsichtshalber wird bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle des Blutzuckerwertes 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 sollte in Betracht gezogen werden, 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten während der Schwangerschaft beim Menschen vor.

Aufgrund des Gehalts an Ibuprofen:

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie 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-fetaler 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 fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Ibuprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

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

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus 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 Synofen 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 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 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 Anwendung des Arzneimittels kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird für Frauen, die versuchen schwanger zu werden, nicht empfohlen. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen eine Untersuchung zur Infertilität durchgeführt wird, sollte das Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

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

Synofen hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Einnahme von NSAR sind unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Sehstörungen möglich. Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten 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 wurde 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).

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. nekrotisierende Faszitis); in Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Gelegentlich | Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit. Wenngleich kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen wurde, wurden Blutungsepisoden (z. B. Epistaxis, Menorrhagie) unter der Behandlung mit der Kombination berichtet. |
| Sehr selten | Störungen der Blutbildung (Agranulozytose, Anämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie). Erste Anzeichen sind: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Geschwüre im Mund, grippeartige Symptome, starke Abgeschlagenheit, unerklärliche Blutungen, Blutergüsse und Nasenbluten. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Nicht bekannt | Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke ³ |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Gelegentlich | Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria und Pruritus ¹ . |
| Sehr selten | Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Symptome können sein: Schwellung von Gesicht, Zunge und Kehlkopf, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall (Anaphylaxie, Angioödem oder schwerer Schock) ¹ . |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Sehr selten | Verwirrtheit, psychotische Reaktionen, Depression |

| Erkrankungen des Nervensystems | |
|---|--|
| Gelegentlich | Zentralnervöse Störungen, wie z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit. |
| Selten | Parästhesie, Halluzinationen, abnormale Träume |
| Sehr selten | Optikusneuritis und Somnolenz Unter der Behandlung mit Ibuprofen wurden Einzelfälle von aseptischer Meningitis bei Patienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenose) mit Symptomen wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstörung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). |
| Augenerkrankungen | |
| Sehr selten | Sehstörungen. Patienten mit Augenbeschwerden sollten augenärztlich untersucht werden. |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Sehr selten | Hörverlust, Tinnitus und Vertigo |
| Herzkrankungen | |
| Häufig | Ödem, Flüssigkeitseinlagerung. Flüssigkeitseinlagerungen sprechen im Allgemeinen sofort auf das Absetzen der Kombination an. |
| Sehr selten | Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie und andere Herzrhythmusstörungen wurden berichtet. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt. |
| Gefäßkrankungen | |
| Sehr selten | Hypertonie, Vaskulitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Gelegentlich | Verdickte Atemwegssekrete |
| Sehr selten | Respiratorische Reaktivität einschließlich: Asthma, Asthmaexazerbation, Bronchospasmus und Dyspnoe. |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig | Gastrointestinale Beschwerden, wie z. B. Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Flatulenz, Obstipation, 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 ² , ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn, Gastritis. |
| Sehr selten | Ösophagitis, Pankreatitis, Bildung diaphragmaartiger Darmstrikturen. |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Sehr selten | Leberfunktionsstörung, Leberschädigung, vor allem bei Langzeittherapie, Leberinsuffizienz, akute Hepatitis, Ikterus. Paracetamol kann bei Überdosierung akutes Leberversagen, Leberfunktionsstörung, Lebernekrose und Leberschädigung hervorrufen (siehe Abschnitt 4.9). |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Gelegentlich | Verschiedenartige Hautausschläge ¹ |
| Sehr selten | Hyperhidrosis, Purpura und Photosensitivität. Exfoliative Dermatitis. Schwere Hautreaktionen, wie z. B. bullöse Hautreaktionen einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Alopezie. |
| 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) |
| Sehr selten | Nephrotoxizität verschiedener Formen, einschließlich interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom sowie 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 und Thrombozytenzahl erhöht. |
| Selten | Erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut. |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

¹ Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen 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, einschließlich verschiedenartiger Hautausschläge, Pruritus, Urtikaria, Angioödem, und – in selteneren Fällen – exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme).

² Manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Menschen.

³ Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Paracetamol

Bei Erwachsenen, die 10 g (entspricht 20 Tabletten) oder mehr Paracetamol eingenommen haben, ist eine Leberschädigung möglich. Die Einnahme von 5 g (entspricht 10 Tabletten) oder mehr Paracetamol kann zu einer Leberschädigung führen, wenn der Patient einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufweist:

- Langzeitbehandlung mit Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut oder anderen Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren.
- Regelmäßiger Konsum von Alkohol in höheren als den empfohlenen Mengen.
- Wahrscheinliches Vorliegen einer Glutathiondepletion, z. B. durch Essstörungen, zystische Fibrose, HIV-Infektion, Fasten oder Kachexie.

Symptome

Symptome einer Paracetamol-Überdosierung innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Abdominalschmerz. 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 sollte gemäß anerkannter Behandlungsleitlinien erfolgen.

Eine Behandlung mit Aktivkohle ist zu erwägen, wenn die Überdosierung weniger als 1 Stunde zurückliegt. Die Plasmakonzentration von Paracetamol sollte frühestens 4 Stunden nach der Einnahme gemessen werden (frühere Werte sind unzuverlässig).

Die Behandlung mit N-Acetylcystein kann aber bis zu 24 Stunden nach Einnahme von Paracetamol erfolgen. Die maximale Schutzwirkung wird bis 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nach diesem Zeitpunkt nimmt die Wirksamkeit des Antidots rapide ab.

Bei Bedarf sollte 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, sind gemäß den anerkannten Leitlinien zu behandeln.

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. 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.

Bei längerer Einnahme von höheren als den empfohlenen Dosen oder bei Überdosierung kann es zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie kommen.

Behandlung

Die Behandlung sollte 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 sollte erwogen werden, wenn der Patient innerhalb 1 Stunde nach Einnahme einer potenziell toxischen Menge vorstellig wird. Häufige oder langanhaltende Krampfanfälle sollten mit intravenösem Diazepam oder Lorazepam behandelt werden. Bei Asthma sollten Bronchodilatoren verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Ibuprofen ist ein NSAR, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Prostaglandine sensibilisieren nozizeptive afferente Nervenendigungen für Mediatoren wie Bradykinin. Ibuprofen entfaltet seine analgetische Wirkung folglich durch periphere Hemmung des Cyclooxygenase-2(COX-2)-Isoenzym mit anschließender Verringerung der Sensibilisierung von nozizeptiven Nervenendigungen. Ibuprofen hemmt auch nachweislich die induzierte Leukozytenmigration in die entzündlichen Bereiche. Zum Teil aufgrund der Hemmung der COX zeigt Ibuprofen eine ausgeprägte Wirkung innerhalb des Rückenmarks. 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 deutliche Belege für die Hypothese einer zentralen antinozizeptiven Wirkung. Verschiedene biochemische Studien weisen auf eine Hemmung der zentralen Wirkung der COX-2 hin. Paracetamol könnte auch die Aktivität der absteigenden Signalwege von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) stimulieren, welche die nozizeptive Signalweiterleitung im Rückenmark hemmen. Paracetamol hat sich als sehr schwacher Inhibitor der peripheren COX-1- und -2-Isoenzyme erwiesen.

Die klinische Wirksamkeit von Ibuprofen und Paracetamol wurde bei Schmerzen im Zusammenhang mit Kopfschmerzen, Zahnschmerzen und Dysmenorrhoe sowie bei Fieber nachgewiesen. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit Schmerzen und Fieber aufgrund von Erkältungen und Grippe sowie bei Schmerzmodellen wie Halsschmerzen, Muskelschmerzen oder Weichteilverletzungen und Rückenschmerzen nachgewiesen.

Dieses Arzneimittel ist speziell anwendbar bei Schmerzen, die durch alleinige Anwendung von 400 mg Ibuprofen oder 1.000 mg Paracetamol nicht gelindert werden können sowie eine schnellere Schmerzlinderung als unter Ibuprofen.

Zusammenfassung der klinischen Daten nach Einnahme von 2 Tabletten

Es wurden randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Anwendung der Kombination beim akuten Schmerzmodell postoperativer Zahnschmerzen durchgeführt. Die Studien zeigten Folgendes:

- Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten bieten eine wirksamere Schmerzlinderung als 1.000 mg Paracetamol ($p < 0,0001$) und 400 mg Ibuprofen ($p < 0,05$), was klinisch und statistisch signifikant ist.
- Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten besitzen einen schnellen Wirkungseintritt: Die „bestätigte wahrnehmbare Schmerzlinderung“ wurde im Median nach 18,3 Minuten erreicht. Der Wirkungseintritt erfolgte signifikant schneller als unter Ibuprofen 400 mg (23,8 Minuten, $p = 0,0001$) und Paracetamol 500 mg (23,7 Minuten, $p = 0,0001$). Eine „bedeutsame Schmerzlinderung“ wurde mit Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten nach einer medianen Zeit von 44,6 Minuten erreicht, was im Vergleich zu Ibuprofen 400 mg (70,5 Minuten, $p = 0,0001$) signifikant schneller war.
- Die Dauer der Analgesie war unter Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg Filmtabletten signifikant länger (9,1 Stunden) als unter Paracetamol 500 mg (4 Stunden) oder 1.000 mg (5 Stunden).
- Die Gesamtbeurteilung der Studienmedikation durch die Teilnehmer zeigte einen hohen Zufriedenheitsgrad; 93,2 % bewerteten das Arzneimittel hinsichtlich des Erreichens einer Schmerzlinderung mit „gut“, „sehr gut“ oder „ausgezeichnet“. Das Arzneimittel mit der Fixkombination schnitt signifikant besser ab als Paracetamol 1.000 mg ($p < 0,0001$).
- Dieses Arzneimittel bietet eine wirksamere Schmerzlinderung als eine Kombination aus Paracetamol 1 000 mg/Codeinphosphat 30 mg ($p < 0,0001$) und eine Kombination aus Ibuprofen 400 mg/Codeinphosphat 25,6 mg ($p = 0,0001$).

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 Tabletten auf nüchternen Magen erreicht. Der mittlere Plasma-AUC-Wert und der C_{max} -Wert für das Gesamt-Ibuprofen (R- und S-Ibuprofen) betragen 61,467 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bzw. 17,537 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Wurde Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg 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 Tabletten wurden innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme auf nüchternen Magen erreicht. Der mittlere Plasma-AUC-Wert und der C_{max} -Wert für Paracetamol betragen 27,157 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bzw. 8,969 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Wurde Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/200 mg 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

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.

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 Tierversuchen 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.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Ibuprofen ein Risiko für die aquatische Umwelt, insbesondere für Fische, darstellen kann.

Paracetamol

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 (Typ A) (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Povidon K30

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Talkum

Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Talkum

Macrogol 3350

Titandioxid (E 171)

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

PVC/PVdC//Al-Blisterverpackungen in Faltschachteln mit 10 oder 20 Filmtabletten

Kindergesicherte PVC/PVdC//Al-Blisterverpackungen in Faltschachteln mit 10 oder 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7007547.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2022

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig