

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ThomaDuo 400 mg/100 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ibuprofen und 100 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, ovale Filmtablette in einer Größe von 17,8 mm x 8,6 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

ThomaDuo wird angewendet zur kurzzeitigen Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

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

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

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

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

Patienten mit empfindlichem Magen wird empfohlen, ThomaDuo zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Wenn ThomaDuo kurz nach einer Mahlzeit eingenommen wird, kann die Wirkung verzögert einsetzen. In diesem Fall darf nicht mehr ThomaDuo eingenommen werden als empfohlen oder erst dann wieder, wenn das entsprechende Intervall (6 bis 8 Stunden) zwischen zwei Dosen verstrichen ist.

*Ältere Patienten*

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

#### *Kinder und Jugendliche*

ThomaDuo darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

ThomaDuo ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit einem Glas Wasser einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmen, Asthma, Rhinitis, Angioödeme oder Urtikaria) nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren,
- Blutbildungsstörungen unbekannter Ursache,
- aktive oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene oder bereits bestehende peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung),
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie in der Anamnese,
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen,
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) (siehe auch Abschnitt 4.4),
- schweres Leberversagen, schweres Nierenversagen (siehe auch Abschnitt 4.4),
- Schwangerschaft im dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6),
- starke Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Durchfall oder nicht ausreichende Flüssigkeitsaufnahme).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen, die verschlimmert werden können:

- systemischer Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) – erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).
- angeborene Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie),
- Erkrankungen im Magen-Darm-Trakt und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) (siehe Abschnitt 4.8),
- Hypertonie und/oder Herzfunktionsstörung, da sich die Nierenfunktion verschlechtern kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8),
- eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8),
- Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8),
- unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei Patienten mit einer allergischen Disposition gegenüber anderen Substanzen, da es bei ihnen auch zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ibuprofen kommen kann,
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können in Form von Asthmaanfällen (analgetisches Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria auftreten.

#### *Gastrointestinale (GI) Wirkungen*

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

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

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

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

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

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

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

#### *Schwerwiegende Hautreaktionen*

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon tödlich, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden im Zusammenhang mit der Anwendung steroidfreier entzündungshemmender Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.8) in seltenen Fällen berichtet. Patienten scheinen das höchste Risiko für diese Reaktionen schon früh im Verlauf der Therapie zu haben, wobei der Beginn der Reaktion in den meisten Fällen innerhalb des ersten Monats der Behandlung auftritt. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Produkten wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. ThomaDuo sollte beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerwiegender Hautreaktionen wie Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Hypersensibilität abgesetzt werden.

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

#### *Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen*

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

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

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

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

#### *Überempfindlichkeit*

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Gesichtsoedem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock) nach Einnahme/Verabreichung von ThomaDuo muss die Therapie abgebrochen werden. Der Patient sollte angewiesen werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen.

#### *Wirkungen auf Leber-, Nieren- und Blutwerte*

Ibuprofen kann vorübergehend die Thrombozytenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

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

#### *Langfristige Anwendung von Analgetika*

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

#### *Gleichzeitiger Alkoholkonsum*

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

#### *Coffein*

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

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

#### Besondere Patientengruppen

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

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

<b>Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:</b>	<b>Mögliche Wirkungen:</b>
Andere NSAR einschließlich Salicylate:	Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen aufgrund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Digoxin:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxinpräparaten kann zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle der Digoxin-Serumspiegel ist bei Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer (maximal 3 Tage) nicht erforderlich.
Corticosteroide:	Corticosteroide können das Risiko für unerwünschte Wirkungen, insbesondere im Magen-Darm-Trakt (z. B. gastrointestinale Ulzera oder Blutungen), erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer:	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Acetylsalicylsäure:	<p>Generell wird die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure aufgrund einer möglichen Häufung von Nebenwirkungen nicht empfohlen.</p> <p>Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen möglicherweise die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation bei gleichzeitiger Anwendung kompetitiv hemmt. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Antikoagulanzen:	NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Phenytoinpräparaten kann zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle der Phenytoin-Serumspiegel ist bei Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer (maximal 3 Tage) nicht erforderlich.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):	Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Lithium:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Lithiumpräparaten kann zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle der Lithium-Serumspiegel ist bei Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer nicht erforderlich (maximal 5 Tage).
Probenecid und Sulfinpyrazon:	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II-Antagonisten:	NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten und Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was

	<p>gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, und die Nierenfunktion sollte bei Einleitung einer Kombinationstherapie sowie später in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.</p>
Kaliumsparende Diuretika:	<p>Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie führen. Eine Kontrolle des Kalium-Serumspiegels wird empfohlen.</p>
Methotrexat:	<p>Die Anwendung von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.</p>
Ciclosporin:	<p>Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nichtsteroidaler Antirheumatika erhöht. Diese Wirkung kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.</p>
Tacrolimus:	<p>Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.</p>
Zidovudin:	<p>Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatomen bei HIV-positiven Blutern, die gleichzeitig mit Zidovudin und Ibuprofen behandelt werden.</p>
Sulfonylharnstoffe:	<p>Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nichtsteroidalen Antirheumatika und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Anwendung eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.</p>
Chinolon-Antibiotika:	<p>Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone anwenden, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krämpfen.</p>
CYP2C9-Hemmern:	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit CYP2C9-Hemmern kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Hemmer) wurde eine erhöhte S(+)-Ibuprofen Exposition um ungefähr 80 bis 100 % nachgewiesen. Bei gleichzeitiger Gabe von potenten CYP2C9-Hemmern sollte eine Reduzierung der Ibuprofendosis in Erwägung gezogen</p>

	werden, insbesondere, wenn hochdosiertes (2400 mg/Tag) Ibuprofen mit Voriconazol oder Fluconazol verabreicht wird.
Mifepriston:	Nach der Anwendung von Mifepriston sollte für 8 – 12 Tage auf die Einnahme von NSAR verzichtet werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston abschwächen können.
<b>Gleichzeitige Anwendung von Coffein mit:</b>	<b>Mögliche Wirkungen:</b>
Barbiturate, Antihistaminika und andere Arzneimittel mit sedativer Wirkung:	Coffein kann die sedierende Wirkung aufheben.
Barbiturate und Rauchen:	Diese beschleunigen den Abbau von Coffein in der Leber.
Sympathomimetika, Thyroxin und andere Arzneimittel mit tachykarder Wirkung:	Die gleichzeitige Anwendung kann die tachykarde Wirkung verstärken.
Orale Kontrazeptiva, Cimetidin, Fluvoxamin und Disulfiram:	Die gleichzeitige Anwendung verringert den Coffein-Abbau in der Leber.
Theophyllin:	Coffein verringert die Ausscheidung von Theophyllin.
Chinolon-Antibiotika:	Die gleichzeitige Anwendung kann die Eliminierung von Coffein verzögern.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

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

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

Während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft darf Ibuprofen nur eingenommen werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen von einer Frau eingenommen wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn das Arzneimittel während des ersten oder zweiten Trimenons der Schwangerschaft eingenommen wird, ist die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

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

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
- Nierenfunktionsstörung bis zur Niereninsuffizienz mit Oligohydramnie,

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 Geburtsvorganges

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

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

#### Stillzeit

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

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

#### Fertilität

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

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

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

Bei ibuprofenhaltigen Arzneimitteln betreffen die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal mit tödlichem Ausgang, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Insbesondere das Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen ist abhängig von der Dosierung und der Anwendungsdauer.

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

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

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

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

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 ( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Sehr selten	Exazerbation infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) <sup>2</sup> Symptomatik einer aseptischen Meningitis (Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Orientierungsstörung), insbesondere bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr selten	Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose) <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Juckreiz sowie Asthmaanfällen (mit Blutdruckabfall) <sup>2</sup>
	Sehr selten	Anzeichen schwerer allgemeiner Überempfindlichkeitsreaktionen wie Gesichtsoedem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall sowie anaphylaktischer Schock <sup>2</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Gelegentlich	Psychotische Reaktionen <sup>1,2</sup>
	Sehr selten	Depression <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig	Schwindelgefühl <sup>1,2</sup> , Schlaflosigkeit (Insomnie) <sup>1,2,3</sup> , Kopfschmerzen <sup>4</sup>
	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie Agitiertheit <sup>2</sup> , Reizbarkeit <sup>2</sup> oder Müdigkeit <sup>2</sup>
	Nicht bekannt	Tremor <sup>3</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Sehstörungen <sup>2</sup>

<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Selten	Tinnitus <sup>2</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	Gelegentlich	Palpitationen <sup>1,2</sup>
	Sehr selten	Herzinsuffizienz <sup>2</sup> , Myokardinfarkt <sup>2</sup>
	Nicht bekannt	Tachykardie <sup>3</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Sehr selten	Arterielle Hypertonie <sup>2</sup> , Vaskulitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden <sup>2,3</sup> wie Pyrosis <sup>2</sup> , Abdominalschmerzen <sup>2</sup> , Übelkeit <sup>1,2</sup> , Erbrechen <sup>2</sup> , Flatulenz <sup>2</sup> , Diarrhö <sup>2</sup> , Obstipation <sup>2</sup> und geringfügige gastrointestinale Blutverluste, die in seltenen Fällen eine Anämie verursachen können <sup>2</sup>
	Gelegentlich	Gastrointestinale Ulzera, möglicherweise mit Blutung und/oder Perforation; Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn, Gastritis (siehe Abschnitt 4.4) <sup>2</sup>
	Sehr selten	Ösophagitis <sup>2</sup> , Pankreatitis <sup>2</sup> , diaphragma-ähnliche Strikturen im Darm <sup>2</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Sehr selten	Hepatische Dysfunktion, Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis. <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Sehr selten	Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie, schwere Hautinfektionen, Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion. <sup>2</sup>
	Nicht bekannt	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Lichtempfindlichkeitsreaktion
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut. <sup>2</sup>
	Sehr selten	Ödeme (insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz. <sup>2</sup>
<sup>1</sup> Identifizierte Nebenwirkungen, beobachtet bei der Kombinationstherapie mit Ibuprofen und Coffein <sup>2</sup> Identifizierte Nebenwirkungen von Ibuprofen basierend auf der EU-SmPC für Ibuprofen <sup>3</sup> Identifizierte Nebenwirkungen von Coffein basierend auf Erfahrungen mit anderen koffeinhaltigen Kombinationspräparaten <sup>4</sup> Basierend auf einer klinischen Studie mit 282 Patienten		

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

## 4.9 Überdosierung

### Ibuprofen

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe), Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen sowie Funktionsstörungen von Leber und Niere auftreten. Ferner kann es zu Hypotonie, Atemdepression und Zyanose kommen. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

### Coffein

Vergiftungssymptome können bei einer Coffeindosierung von 1 g (15 mg/kg) und darüber auftreten, wenn die Menge innerhalb eines kurzen Zeitraums eingenommen wird.

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

### Behandlung einer ThomaDuo Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

### Wirkmechanismus

#### Ibuprofen

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

#### Coffein

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

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### Ibuprofen

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

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide Substanzen parallel eingenommen werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigen, dass bei Einnahme von 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung eines schnell freisetzenden Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eine verminderte Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Thrombozytenaggregation auftrat. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

### Coffein

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Ibuprofen

#### *Resorption*

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

#### *Verteilung*

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ibuprofen nach oraler Anwendung beträgt etwa 0,1–0,2 l/kg. Ibuprofen kann in die Muttermilch übergehen, wobei seine Verfügbarkeit mit der Proteinkonzentration und der Dauer der Stillzeit abnimmt. Die relative Ibuprofendosis für Säuglinge wurde als  $\leq 10$  % quantifiziert, was selbst bei Frühgeborenen als sicher angesehen wird. Es ist davon auszugehen, dass Ibuprofen die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Liquor-Schranke passiert.

In der Synovialflüssigkeit werden stabile Ibuprofen-Konzentrationen von 5–8 mg/l zwischen 2 und 8 Stunden nach der Verabreichung gemessen. Die  $C_{\max}$  in der Synovialflüssigkeit beträgt etwa ein Drittel der  $C_{\max}$  im Plasma.

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

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

#### *Linearität/Nicht-Linearität*

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

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

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

##### *Nierenfunktionsstörung*

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

##### *Leberfunktionsstörung*

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

#### Coffein

##### *Resorption*

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

##### *Verteilung*

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

##### *Biotransformation*

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

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist relativ variabel (2-12 Stunden).

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

### Kombination aus Ibuprofen und Coffein

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

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

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Ibuprofen

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

### Coffein

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

### Ibuprofen/Coffein Kombination

In einer 7-tägigen Studie zur Toxizität bei wiederholter oraler Gabe bei männlichen Ratten wurden tägliche Einzeldosen von Ibuprofen-/Coffein-Kombinationen (120 mg/30 mg und 180 mg/45 mg pro kg Körpergewicht) mit den Einzelkomponenten Ibuprofen (120 und

180 mg/kg Körpergewicht), Coffein (30 und 45 mg/kg Körpergewicht) und Vehikel verglichen. Die Exposition im Tier überstieg bei weitem die bei therapeutischen humanen Dosen zu erwartende Exposition am Menschen. Im Vergleich zu Ibuprofen als Monotherapie gab es bei der Ibuprofen-/Coffein-Kombination keine Hinweise auf unerwartete toxikologische Läsionen oder einen relevanten Anstieg der gastrointestinalen Toxizität.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug

Hypromellose  
Hyprolose  
Macrogol 6000  
Talkum  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opaque weiße Blisterpackung (PVC/ PVDC und Aluminiumfolie).

Packungen zu 6, 12, 15, 18, 20 und 24 Filtabletten.

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**

sanofi-aventis GmbH  
Leonard-Bernstein-Straße 10  
1220 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z. Nr.: 137318

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.12.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

November 2019

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei, apothekenpflichtig