

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thomapyrin TENSION DUO 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.

Weißer, oval geformte Filmtablette mit den Abmessungen 17,8 mm × 8,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thomapyrin TENSION DUO wird angewendet zur kurzzeitigen Behandlung von akutem mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei akuten mäßig starken Schmerzen wird die Anwendung von 1 Filmtablette Thomapyrin TENSION DUO (400 mg Ibuprofen und 100 mg Coffein) empfohlen. Nach 6–8 Stunden kann eine weitere Dosis eingenommen werden, wobei die Tageshöchstdosis von 1.200 mg Ibuprofen und 300 mg Coffein (3 Tabletten täglich) jedoch nicht überschritten werden darf.

Die Behandlungsdauer darf höchstens 3 Tage betragen.

Thomapyrin TENSION DUO wird nicht empfohlen bei leichten Schmerzen oder einer Behandlungsdauer von mehr als 3 Tagen. Die Behandlung mit einem Arzneimittel, das nur einen Wirkstoff enthält, sollte hier in Betracht gezogen werden in der niedrigsten wirksamen Dosis, wie z. B. Ibuprofen 200 mg.

Nur zur kurzzeitigen Anwendung.

Nebenwirkungen können reduziert 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, Thomapyrin TENSION DUO mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Wird Thomapyrin TENSION DUO kurz nach einer Mahlzeit eingenommen, kann die Wirkung verzögert einsetzen. Ist dies der Fall, darf nicht mehr Thomapyrin TENSION DUO als empfohlen eingenommen werden oder erst dann wieder, wenn das entsprechende Intervall (6 bis 8 Stunden) zwischen zwei Dosen verstrichen ist.

Ältere Patienten

Da keine klinischen Studien an älteren Patienten durchgeführt wurden, können keine besonderen Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Da bei älteren Patienten ein höheres Risiko für Nebenwirkungen, die auf NSAR und/oder Coffein zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 4.4), besteht, wird bei ihnen eine sorgfältige Überwachung empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Thomapyrin TENSION DUO ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten im Ganzen mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese (z. B. Bronchospasmen, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria), die mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika in Zusammenhang stehen,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren,
- Blutbildungsstörungen unbekannter Ursache,
- aktive oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene oder bereits bestehende peptische Ulzera/Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung),
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese in Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie,
- 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),
- schwere Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Durchfall oder nicht ausreichende Flüssigkeitszufuhr)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis für den kürzesten 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 erythematosus und Mischkollagenosen – erhöhtes Risiko für aseptische 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,
- Patienten mit einer allergischen Disposition gegenüber anderen Substanzen, da es bei ihnen auch zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ibuprofen kommen kann,
- Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können in Form von Asthma-Anfällen (analgetisches Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria auftreten.

Gastrointestinale Wirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Thomapyrin TENSION DUO 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 letalem 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 Wirkstoffen (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 sollte angewiesen werden, das Arzneimittel abzusetzen und umgehend einen Arzt aufzusuchen, falls heftige Schmerzen im Oberbauch, Meläna oder Hämatemesis auftreten. Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, besonders ältere Patienten, sollten angewiesen werden, ihren Arzt über alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome zu informieren (insbesondere gastrointestinale Blutungen), vor allem in den ersten Phasen der Behandlung.

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

Bei Anwendung von NSAR bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da sich ihre Erkrankung verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Über schwerwiegende Hautreaktionen (auch tödlich verlaufende) wie exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint bei Patienten zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktion in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftrat. Thomapyrin TENSION DUO sollte bei den ersten Anzeichen für einen Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder allen anderen Anzeichen für Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schwerwiegenden Hautinfektionen 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 über das Auftreten von Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Ödemen in Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie berichtet wurde.

Klinische Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hoher Dosis (2.400 mg/Tag), mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse einhergehen kann (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall). Insgesamt deuten epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z. B. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse in Zusammenhang steht. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA II–III), bekannter 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.

Mit einer länger andauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollte ebenfalls nur nach sorgfältiger Abwägung begonnen werden, insbesondere

dann, wenn hohe Ibuprofen-Dosen (2.400 mg/Tag) 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, Abfall des Blutdrucks, anaphylaktischer Schock) nach der Einnahme/Anwendung von Thomapyrin TENSION DUO muss die Therapie beendet werden. Der Patient sollte angewiesen werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Wirkungen auf Leber-, Nieren- und Blutparameter

Ibuprofen kann zeitweise die Thrombozytenfunktion hemmen (Thrombozyten-Aggregation). Patienten mit Störungen der Blutgerinnung sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Ibuprofen müssen sowohl die Leber- und Nieren- als auch die Blutparameter regelmäßig kontrolliert werden. Erste Anzeichen hämatopoetischer Störungen können Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippe-ähnliche Beschwerden, schwere Müdigkeit, Nasenbluten und Hautblutungen sein.

Langfristige Anwendung von Schmerzmitteln

Die langfristige Anwendung jeder Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Besteht diese Situation oder der Verdacht darauf, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Die Diagnose von Kopfschmerzen durch übermäßige Arzneimittelanwendung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz (oder wegen) regelmäßiger Anwendung von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen häufig oder täglich an Kopfschmerzen leiden.

Gleichzeitige Einnahme von Alkohol

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

Coffein

Während der Einnahme dieses Arzneimittels sollte eine übermäßige Einnahme von Coffein (z. B. über Kaffee, Tee, Nahrungsmittel, andere Arzneimittel und Getränke) 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 treten häufiger unerwünschte Wirkungen auf NSAR auf, vor allem gastrointestinale Blutungen und Perforation, 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, bei Patienten, die Diuretika einnehmen, Patienten mit Hypo-

volämie aufgrund eines größeren chirurgischen Eingriffs und vor allem bei älteren Patienten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabellen auf Seite 3 und auf Seite 4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo/fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen stieg von unter 1 % bis auf etwa 1,5 % an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie ansteigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten.

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

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer

a) den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann,

b) 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 Thomapyrin TENSION DUO während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen Hinweise vor, dass die längere Einnahme hoher Coffeinmengen bei Schwan-

Gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit:	Mögliche Wirkungen:
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 Digoxin-Arzneimitteln kann zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle der Digoxin-Serumspiegel ist bei Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer nicht erforderlich (maximal 3 Tage).
Kortikosteroide:	Kortikosteroide können das Risiko für unerwünschte Wirkungen insbesondere im Gastrointestinaltrakt erhöhen (z. B. gastrointestinale Ulzera oder Blutungen) (siehe Abschnitt 4.4).
Thrombozytenaggregationshemmer:	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Acetylsalicylsäure:	Generell wird die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure aufgrund einer möglichen Zunahme von Nebenwirkungen nicht empfohlen. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen möglicherweise die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmt, wenn beide gleichzeitig gegeben 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 Wirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).
Antikoagulanzen:	NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Phenytoin:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Phenytoin-Arzneimitteln 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 für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Lithium:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Lithium-Arzneimitteln kann zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Arzneimittel führen. Eine Kontrolle der Lithium-Serumspiegel ist bei Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer nicht erforderlich (maximal 3 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 beeinträchtigter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, von Betarezeptorenblocker oder von Angiotensin-II-Antagonisten und Stoffen, die Cyclooxygenase hemmen, eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion zur Folge haben, bis hin zum möglichen akuten Nierenversagen, das gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollten auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, und die Nierenfunktion sollte bei Einleitung einer Kombinationstherapie sowie später in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
Kaliumsparende Diuretika:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit kaliumsparenden Diuretika kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie führen. Eine Überwachung der Kalium-Serumspiegel wird empfohlen.
Methotrexat:	Die Anwendung von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Anwendung von Methotrexat kann zu erhöhten Konzentrationen von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.
Ciclosporin:	Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter nichtsteroidaler Antirheumatika erhöht. Diese Wirkung kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.
Tacrolimus:	Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.
Zidovudin	Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.
Sulfonylharnstoffe:	Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nichtsteroidalen Antirheumatika und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Zwar wurden bisher keine Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen beschrieben, eine Kontrolle der Blutzuckerwerte wird jedoch als Vorsichtsmaßnahme bei gleichzeitiger Einnahme empfohlen.
Chinolon-Antibiotika:	Daten aus Tierstudien deuten an, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle in Zusammenhang mit der Einnahme von Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Bei Patienten, die NSAR und Chinolone einnehmen, könnte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krämpfen bestehen.
CYP2C9-Hemmern:	Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit CYP2C9-Hemmern kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. Bei 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 werden, insbesondere, wenn hochdosiertes 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.

Gleichzeitige Anwendung von Coffein mit:	Mögliche Wirkungen:
Barbiturate, Antihistaminika und andere Arzneimittel mit sedierender Wirkung:	Coffein kann die sedierende Wirkung aufheben.
Barbiturate und Rauchen:	Erhöhen die Verstoffwechslung 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 die Verstoffwechslung von Coffein in der Leber.
Theophyllin:	Coffein verringert die Ausscheidung von Theophyllin.
Chinolon-Antibiotika:	Die gleichzeitige Anwendung kann die Eliminierung von Coffein verzögern.

geren zu Spontanaborten oder Frühgeburten führen kann. Nichtklinische Studien haben bei sehr hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt.

Stillzeit

Ibuprofen und seine Metaboliten können in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch übergehen. Bisher sind keine schädlichen Wirkungen für Säuglinge bekannt. Daher ist bei einer kurzzeitigen Behandlung in der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 4.2) eine Unterbrechung des Stillens gewöhnlich nicht erforderlich.

Coffein geht in die Muttermilch über und kann den Zustand und das Verhalten des Säuglings beeinflussen. Reizbarkeit und schlechtes Schlafverhalten wurden bei Säuglingen berichtet. Thomapyrin TENSION DUO sollte nur dann durch stillende Mütter angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

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 Anwendung von Thomapyrin TENSION DUO in hoher Dosierung das

Zentralnervensystem betreffende Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindelgefühl und Sehstörungen auftreten können, können in Einzelfällen die Reaktionsfähigkeit 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.

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln, die Ibuprofen enthalten, betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal mit tödlichem Ausgang, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Vor allem das Risiko für gastrointestinale Blutungen ist abhängig von der Dosierung und Dauer der Anwendung.

Über Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurde in Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hoher Dosis (2.400 mg/Tag), mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse einhergehen kann

(z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) (siehe Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Studie zur schmerzlin-dernenden Wirkung von Thomapyrin TENSION DUO, bei der den Studienteilnehmern mehrere Molare entfernt wurden, lag die Häufigkeit einer Alveolitis sicca bei 2,8 % und einer aphthösen Stomatitis bei 1,4 %.

Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten einer schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung die Einnahme von Thomapyrin TENSION DUO unverzüglich zu beenden und einen Arzt aufzusuchen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
- Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
- Sehr selten: < 1/10.000
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe untenstehende Tabelle.

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

Systemorganklasse	Häufigkeiten	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Exazerbation von infektionsbedingten Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis) ² Symptome einer aseptischen Meningitis (Nackensteifheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Orientierungsstörung), insbesondere bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose) ²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose) ²
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Juckreiz ebenso wie Asthma-Anfälle (mit Abfall des Blutdrucks) ²
	Sehr selten	Anzeichen schwerer allgemeiner Überempfindlichkeitsreaktionen mit Anzeichen wie Gesicht-ödem, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie, Abfall des Blutdrucks, anaphylaktischer Schock ²
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Psychotische Reaktionen ^{1,2}
	Sehr selten	Depressionen ²
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl ^{1,2} , Schlaflosigkeit ^{1,2,3} , Kopfschmerzen ⁴
	Gelegentlich	Zentralnervöse Störungen wie, Agitiertheit ² , Reizbarkeit ² oder Müdigkeit ²
	Nicht bekannt	Tremor ³
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus ²

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeiten	Nebenwirkung
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen ^{1,2}
	Sehr selten	Herzinsuffizienz ² , Myokardinfarkt ²
	Nicht bekannt	Tachykardie ³
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Arterielle Hypertonie ² , Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden ^{2,3} wie Pyrosis ² , Abdominalschmerzen ² , Übelkeit ^{1,2} , Erbrechen ² , Flatulenz ² , Diarrhö ² , Obstipation ² und geringfügige gastrointestinale Blutverluste, die in seltenen Fällen eine Anämie verursachen können ²
	Gelegentlich	Gastrointestinale Ulzera, eventuell mit Blutung und/oder Durchbruch, Meläna, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn, Gastritis (siehe Abschnitt 4.4) ²
	Sehr selten	Ösophagitis ² , Pankreatitis ² , diaphragma-ähnliche Strikturen im Darm ²
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatische Dysfunktion, Leberschaden, vor allem bei Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Bullöse Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom, Alopezie, schwere Hautinfektionen, Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion ²
	Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Lichtempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut ²
	Sehr selten	Ödeme (vor allem bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz), nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, akute Niereninsuffizienz ²

¹ Identifizierte Nebenwirkungen, beobachtet bei Kombinationstherapie mit Ibuprofen und Coffein

² Identifizierte Nebenwirkungen von Ibuprofen auf Grundlage der EU-SmPC für Ibuprofen

³ Identifizierte Nebenwirkungen von Coffein auf Grundlage von Erfahrungen mit anderen koffeinhaltigen Kombinationsarzneimitteln

⁴ Basis: Klinische Studie mit 282 Patienten

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

Ibuprofen

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Benommenheit und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe), Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen und Leber- und Nierenfunktionsstörungen, aber auch Hypotonie, Atemdepression und Zyanose auftreten. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Coffein

Symptome einer toxischen Wirkung können bei Coffeindosen von 1 g (15 mg/kg) und darüber auftreten, wenn die Dosis innerhalb eines kurzen Zeitraums eingenommen wird.

Frühe Symptome einer akuten Coffeinvergiftung sind meistens Tremor und Unruhe. Auf diese folgen Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Verwirrtheit. Bei einer schwerwiegenden Intoxikation kann es zu Delirium, Krampfanfällen, supraventrikulären und ventrikulären Tachyarrhythmien, Hypokaliämie und Hyperglykämie kommen.

Behandlung einer Überdosierung mit Ibuprofen-Coffein

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein und die Freihaltung der Atemwege sowie die Überwachung des

Herzens und der Vitalzeichen beinhalten, bis ein stabiler Zustand erreicht worden ist. Wenn der Patient sich innerhalb einer Stunde nach der Einnahme einer möglicherweise toxischen Dosis beim Arzt vorstellt, kann die Anwendung von Aktivkohle oder eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

Zentralnervöse Symptome und Konvulsionen können mit Benzodiazepinen behandelt werden. Supraventrikuläre Tachyarrhythmien können mittels intravenös angewendeten Betablockern wie Propranolol kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe Nicht-steroidale 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 mit antinozeptiven Wirkungen, die hauptsächlich durch Antagonisierung der Adenosinrezeptoren und Hemmung der PG-Synthese vermittelt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ibuprofen

Bei Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Des Weiteren hemmt Ibuprofen

reversibel die ADP- und Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide Wirkstoffe parallel eingenommen 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 der Anwendung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kommt. 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 Wirkung 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 schweren Schmerzen nach Zahnextraktion untersucht. Mit der Kombination behandelte Patienten zeigten während eines Zeitraums von 0,5 bis 2 Stunden nach der Einnahme eine statis-

tisch signifikante und klinisch relevante stärkere Verringerung der Schmerzintensität (≥ 1 Punkte auf einer numerischen Rating-skala (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 min kürzere Zeit bis zu wahrnehmbarer Schmerzlinderung).

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus 400 mg Ibuprofen und 100 mg Coffein über einen Behandlungszeitraum von 5 Tagen wurde in dieser Studie belegt. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war zahlenmäßig höher als bei Ibuprofen allein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ibuprofen Resorption

Ibuprofen wird nach oraler Anwendung nahezu vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oralen Dosen von 400 mg Ibuprofen wurden maximale Ibuprofenkonzentrationen von $31,0 \pm 17,2$ Mikrogramm/ml (C_{max}) im Plasma innerhalb eines medianen Zeitraums von 1,5–1,9 Stunden (t_{max}) erreicht. Die gleichzeitige Anwendung mit Nahrungsmitteln kann t_{max} auf etwa das Doppelte verzögern. Die geometrische mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zum letzten gemessenen Wert ($AUC_{0-t} \pm \%CV$) wurde mit $133,0 \pm 22,2$ Mikrogramm/ml/h bestimmt.

Verteilung

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

In der Synovialflüssigkeit werden 2 bis 8 Stunden nach der Anwendung von Ibuprofen stabile Konzentrationen von 5–8 mg/l gemessen. Die C_{max} in der Synovialflüssigkeit beträgt etwa ein Drittel der C_{max} im Plasma.

Biotransformation

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

Elimination

Innerhalb von 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 bei gesunden Personen und jenen mit Leber- und Nierenerkrankungen beträgt 1,8–3,5 Stunden. Die scheinbare Clear-

ance von Ibuprofen nach oraler Anwendung liegt bei etwa 0,05–0,1 l/h/kg.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen Berichte vor, denen zufolge die scheinbare Clearance, das scheinbare Verteilungsvolumen und die mittlere Verweildauer von Ibuprofen bei älteren Personen (65 bis 85 Jahre) sich nicht von denen bei jungen Probanden (22 bis 35 Jahre) unterscheiden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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 Nichtdialysierbarkeit 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Coffein

Resorption

Mit einer Resorptionshalbwertszeit von etwa 10 Minuten wird Coffein rasch und vollständig resorbiert. Maximale Konzentrationen werden nach etwa 30–40 Minuten erreicht.

Verteilung

Coffein wird in fast alle Gewebe verteilt, überwindet die Blut-Hirnschranke, ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über. Die Proteinbindung ist verhältnismäßig gering (30–40%).

Biotransformation

Coffein wird in der Leber nahezu vollständig in seine Hauptmetaboliten vom Dimethylxanthin-Typ, Paraxanthin, Theobromin und Theophyllin, verstoffwechselt. Das für die Biotransformation von Coffein wichtigste Enzym ist CYP 1A2, welches für mehr als 95% der Clearance von Coffein verantwortlich ist.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist vergleichsweise variabel (2–12 Stunden). Coffein und seine Metaboliten (Xanthin- und Harnsäure-Derivate) werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (86% der Dosis innerhalb von 48 Stunden). Lediglich 0,5% bis 2% des eingenommenen 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.

Für das in Thomapyrin TENSION DUO enthaltene Ibuprofen ist im Nüchternzustand (nüchtern über Nacht, ≥ 10 Stunden) C_{max} niedriger (um 41,9%) und T_{max} länger (1,88 Stunden gegenüber 0,50 Stunden) als bei Ibuprofen-Lysinat. Die Exposition war bei beiden Produkten vergleichbar.

Für das in Thomapyrin TENSION DUO enthaltene Ibuprofen ist nach einer Mahlzeit C_{max} höher (um 12,7%) und T_{max} kürzer (1,25 Stunden gegenüber 1,625 Stunden) als bei einer Ibuprofen-Lysin-Tablette des Referenzarzneimittels. Die Exposition war bei beiden Arzneimitteln 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 kanzerogene Wirkungen von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität bei Ratten. Studien an Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität. Bei Ratten führte Ibuprofen in hohen oralen Dosen (600 mg/kg/Tag) zu maternalen 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 in vivo Evidenz. Es liegen keine ausreichenden Hinweise für eine Karzinogenität in Versuchstieren und beim Menschen vor. Es wurde berichtet, dass Coffein in maternal-toxischen Dosen zu einer Hemmung der Entwicklung des Skelettsystems und zu schweren Fehlbildungen bei Versuchstieren führt, verursacht durch hämodynamische Störungen beim Muttertier. Es liegen allerdings keine Hinweise vor, die für eine teratogene Wirkung von Coffein beim Menschen sprechen. In 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) und Coffein (30 und 45 mg/kg Körpergewicht) und Vehikel verglichen. Die Exposition im Tier überstieg deutlich die bei therapeutischen Dosen zu erwartende Exposition am Menschen. Im Vergleich zu Ibuprofen als Monotherapie gab es für die Ibuprofen/Coffein-Kombination keine Hinweise auf unerwartete toxikologische Läsionen oder einen relevanten Anstieg der gastrointestinalen Toxizität.

In einer Studie zur Sicherheitspharmakologie an Hunden in der 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 mit Vehikel verglichen wurden und die eine telemetrische Untersuchung von kardiovaskulären Effekten, einschließlich Wirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz und Elektrokardiogramm (EKG) umfasste, gab die Ibuprofen/Coffein-Kombination, bei einer systemischen Exposition von Ibuprofen und Coffein, die deutlich über der entsprechenden Exposition beim Menschen bei Gabe der empfohlenen therapeutischen Dosis lag, keinen Anlass für irgendwelche Sicherheitsbedenken. 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 (Ph. Eur.)

Filmüberzug

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 Blisterpackungen (PVC/PVDC und Aluminiumfolie).

Packungen mit 6, 12, 15, 18, 20 und 24 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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

93770.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13.12.2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt