

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 10 mg Paracetamol und Ibuprofen-Natriumdihydrat, entsprechend 3 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

35 mg Natrium pro 100 ml (0,35 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose Infusionslösung, frei von sichtbaren Partikeln, mit einem pH-Wert von 6,3-7,3 und einer Osmolalität von 285-320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comboval wird angewendet bei Erwachsenen zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von akuten mittelstarken Schmerzen, wenn eine intravenöse Art der Anwendung als klinisch erforderlich erachtet wird und/oder wenn andere Arten der Anwendung nicht möglich sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur zur intravenösen kurzzeitigen Anwendung über maximal 2 Tage bestimmt. Nebenwirkungen lassen sich auf ein Mindestmaß begrenzen, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene (Körpergewicht > 50 kg)

Verabreichung des Inhalts einer Durchstechflasche (100 ml) Comboval als 15-minütige Infusion alle 6 Stunden, je nach Bedarf. Eine Tagesgesamtdosis von 4 Durchstechflaschen (400 ml) darf nicht überschritten werden. Dies entspricht 4.000 mg (4 g) Paracetamol und 1.200 mg Ibuprofen.

Erwachsene (Körpergewicht ≤ 50 kg)

Bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 50 kg oder weniger richtet sich die Dosis nach dem Gewicht. Die Dosierung beträgt 1,5 ml/kg als 15-minütige Infusion alle 6 Stunden, je nach Bedarf. Dies entspricht einer maximalen Einzeldosis von 75 ml (der in der Durchstechflasche verbleibende Rest des Arzneimittels ist zu verwerfen) und einer Tagesgesamtdosis von 3.000 mg (3 g) Paracetamol und 900 mg Ibuprofen.

Kinder und Jugendliche

Comboval ist bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten soll die Auswahl der Dosis vorsichtig erfolgen und in der Regel am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnen, da diese Patienten häufiger eine eingeschränkte Leber-, Nieren- oder Herzfunktion aufweisen, an Begleiterkrankungen leiden oder andere medikamentöse Therapien erhalten.

Bei älteren Patienten besteht ein höheres Risiko, dass Nebenwirkungen schwerwiegende Folgen haben. Wenn die Gabe eines NSAR als erforderlich erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum anzuwenden. Die Behandlung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Wenn sich kein Nutzen zeigt oder eine Unverträglichkeit auftritt, ist die Behandlung zu beenden. Während der NSAR-Therapie ist der Patient regelmäßig auf gastrointestinale Blutungen zu überwachen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll die Behandlung mit Ibuprofen vorsichtig erfolgen. Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerem Nierenversagen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Über die Dosierung ist auf individueller Basis zu entscheiden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion soll die Anfangsdosis reduziert werden. Die Dosis ist so niedrig wie möglich zu halten, und die Behandlung ist über den kürzest möglichen Zeitraum fortzuführen, der für die Symptomkontrolle erforderlich ist. Die Nierenfunktion ist zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Paracetamol in höheren als den empfohlenen Dosen kann zu Hepatotoxizität bis hin zu Leberversagen und zum Tod führen. Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Hepatotoxizität, beispielsweise hepatozellulärer Insuffizienz, chronischem Alkoholismus, chronischer Malnutrition (niedrige Glutathionreserve in der Leber) oder bei dehydrierten Patienten darf eine Tagesgesamtdosis von 3.000 mg (3 g) Paracetamol nicht überschritten werden.

Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerem Leberversagen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ein Patient mit abnormen Leberfunktionswerten oder Symptomen und/oder Anzeichen, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, ist im Hinblick auf die Entwicklung einer schwereren Leberreaktion unter der Therapie mit Ibuprofen zu beurteilen, und Comboval ggf. abzusetzen. Wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen oder systemische Manifestationen auftreten (z. B. Eosinophilie, Ausschlag usw.), ist Comboval abzusetzen.

Art der Anwendung

Comboval wird als 15-minütige intravenöse Infusion verabreicht.

Um die Infusionslösung zu entnehmen, den Stopfen an der speziell markierten Stelle mit einer 0,8-mm-Kanüle (21-Gauge-Kanüle) senkrecht durchstechen.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 50 kg, bei denen keine volle Durchstechflasche (100 ml) benötigt wird, ist die korrekte Menge zu infundieren und die restliche Infusionslösung zu verwerfen (siehe auch Abschnitt 6.6).

Wie bei allen Infusionslösungen in Glas-Durchstechflaschen ist die Verabreichung – unabhängig von der Art der Infusion – insbesondere gegen Ende hin engmaschig zu überwachen. Diese Überwachung gegen Ende der Infusion gilt insbesondere für zentralvenöse Infusionen, um eine Luftembolie zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung dieses Arzneimittels ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Ibuprofen, andere NSAR oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV);
- bei Patienten mit aktivem Alkoholismus, da ein chronischer übermäßiger Alkoholkonsum die Patienten für Hepatotoxizität prädisponieren kann (wegen der Paracetamol-Komponente);
- bei Patienten, bei denen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Asthma, Urtikaria oder allergische Reaktionen aufgetreten sind;
- bei Patienten mit anamnestisch bekannter gastrointestinaler Blutung oder Perforation im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie;
- bei Patienten mit aktiver oder rezidivierender peptischer Ulzeration/Hämorrhagie in der Anamnese (mindestens 2 zeitlich getrennte Episoden einer nachgewiesenen Ulzeration oder Hämorrhagie);
- bei Patienten mit schwerem Leber- oder Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4);
- bei Patienten mit einer zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutung;
- bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen und Erkrankungen, die die Blutungsneigung erhöhen;
- bei Patienten mit schwerer Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhoe oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme);
- während des letzten Schwangerschaftsdrittels (siehe Abschnitt 4.6);
- bei Patienten unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen lassen sich auf ein Mindestmaß begrenzen, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird. Dieses Arzneimittel ist für die kurzzeitige Anwendung bestimmt. Eine Behandlung über 2 Tage hinaus wird nicht empfohlen.

Die Anwendung von Comboval zusammen mit NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer ist zu vermeiden.

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).

Kardiovaskuläre thrombotische Ereignisse

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hoher Dosis (2.400 mg/Tag), möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist.

Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z. B. ≤ 1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen verbunden ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung ist Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung anzuwenden, wobei hohe Dosen (2.400 mg/Tag) zu vermeiden sind.

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.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Paracetamol in höheren als den empfohlenen Dosen kann zu Hepatotoxizität bis hin zu Leberversagen und zum Tod führen. Darüber hinaus sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder anamnestisch bekannter Lebererkrankung sowie bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Ibuprofen oder Paracetamol in regelmäßigen Abständen die Leberfunktionswerte zu kontrollieren, da Ibuprofen Berichten zufolge einen leichten und vorübergehenden Einfluss auf die Leberenzyme hat. Bei Patienten mit Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Leberinsuffizienz auftritt, ist die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

Unter Ibuprofen wie auch unter anderen NSAR wurde, wenn auch selten, über schwere Leberreaktionen einschließlich Ikterus und Fälle von Hepatitis mit tödlichem Ausgang berichtet. Wenn abnorme Leberwerte anhalten oder sich verschlechtern, wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen oder wenn systemische Manifestationen auftreten (z. B. Eosinophilie, Ausschlag usw.), ist Ibuprofen abzusetzen. Beide Wirkstoffe, insbesondere Paracetamol, haben Berichten zufolge Hepatotoxizität und sogar Leberversagen verursacht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Paracetamol kann bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ohne Dosierungsanpassung angewendet werden. Bei Patienten mit mäßigem bis schwerem Nierenversagen besteht ein minimales Risiko einer Paracetamol-Toxizität. In Anbetracht der Ibuprofen-Komponente dieses Arzneimittels ist jedoch Vorsicht geboten, wenn bei dehydrierten Patienten eine Behandlung mit Ibuprofen eingeleitet wird. Die beiden Hauptmetaboliten von Ibuprofen werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden, und eine eingeschränkte Nierenfunktion kann zu deren Anreicherung führen. Die Signifikanz dieser Anreicherung ist unbekannt. Unter NSAR wurde über verschiedene Formen von Nephrotoxizität berichtet: interstitielle Nephritis, nephritisches Syndrom und Nierenversagen. Eine durch Ibuprofen verursachte Nierenfunktionsstörung ist im Allgemeinen reversibel. Bei Patienten mit Nieren-, Herz- oder Leberfunktionsstörung sowie bei Patienten, die Diuretika oder ACE-Hemmer anwenden, und bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von NSAR die Nierenfunktion beeinträchtigen kann. Bei diesen Patienten soll die Dosis so niedrig wie möglich gehalten und die Nierenfunktionswerte überwacht werden. Bei Patienten, bei denen ein schweres Nierenversagen auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Entzündungshemmern und Thiaziddiuretika

Die gleichzeitige Anwendung eines ACE-hemmenden Arzneimittels (ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonist), eines Entzündungshemmers (NSAR oder COX-2-Inhibitor) und eines Thiaziddiuretikums erhöht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Dies gilt auch für Festdosis-Kombinationspräparate, die mehr als eine Wirkstoffklasse enthalten. Die kombinierte Anwendung dieser Arzneimittel soll mit einer häufigeren Kontrolle des Serumkreatinins

einhergehen, insbesondere bei Einleitung der Kombinationstherapie. Die Kombination von Arzneimitteln dieser drei Klassen soll insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung vorsichtig erfolgen.

Ältere Patienten

Eine Verminderung der empfohlenen Dosierung ist nicht erforderlich. Hinsichtlich der Anwendung von Ibuprofen ist allerdings Vorsicht geboten. Bei Erwachsenen über 65 Jahren darf Ibuprofen nur unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen angewendet werden, da das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere Herzinsuffizienz, gastrointestinale Ulzeration und Nierenfunktionsstörung, erhöht ist.

Hämatologische Effekte

In seltenen Fällen wurde über Blutdyskrasien berichtet. Bei langfristig mit Ibuprofen behandelten Patienten ist das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren.

Anaphylaktoide Reaktionen

Standardmäßig wird während einer intravenösen Infusion eine engmaschige Überwachung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Infusion, um eine etwaige anaphylaktische Reaktion gegen die Wirkstoffe oder die sonstigen Bestandteile zu erkennen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden nur sehr selten beobachtet. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Anwendung von Comboval muss die Therapie beendet und eine symptomatische Behandlung begonnen werden. Symptomorientierte, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch spezialisiertes Personal eingeleitet werden.

Gerinnungsstörungen

Wie andere NSAR kann auch Ibuprofen die Thrombozytenaggregation hemmen. Bei gesunden Personen hat sich gezeigt, dass Ibuprofen die Blutungszeit verlängert (jedoch innerhalb des Normbereichs). Da diese Verlängerung der Blutungszeit bei Patienten mit bestehenden Hämostasesstörungen erheblich sein kann, sind Ibuprofen-haltige Arzneimittel bei Personen mit endogenen Gerinnungsstörungen und Patienten unter Antikoagulationstherapie mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die sich einer Operation unterziehen, sind zu überwachen. Besondere medizinische Wachsamkeit ist bei Patienten unmittelbar nach einem größeren chirurgischen Eingriff geboten.

Gastrointestinale Ereignisse

Gastrointestinale (GI) Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet und traten zu allen Behandlungszeitpunkten mit oder ohne Warnsymptome bzw. schwerwiegende GI-Ereignisse in der Anamnese auf.

Das Risiko von GI-Blutungen, -Ulzerationen und -Perforationen ist bei höherer NSAR-Dosis erhöht, bei Patienten mit anamnestisch bekannten Ulzera, insbesondere mit Komplikationen in Form einer Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), sowie bei älteren Patienten. Die Behandlung dieser Patienten ist mit der niedrigsten verfügbaren Dosis zu beginnen.

Bei diesen Patienten sowie bei Patienten, die eine Begleittherapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder sonstigen Arzneimitteln benötigen, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, ist eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) in Betracht zu ziehen (siehe unten und Abschnitt 4.5). Patienten mit anamnestisch bekannter GI-Toxizität, insbesondere ältere Patienten, sollen alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (vor allem GI-Blutungen) berichten, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Ulzerations- oder Blutungsrisiko erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der Ibuprofen-Komponente ist Comboval bei Patienten mit GI-Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) sowie bei Patienten mit Porphyrie vorsichtig anzuwenden.

Bei älteren Patienten treten Nebenwirkungen von NSAR häufiger auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.2).

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

Hypertonie

NSAR können zu einer neu auftretenden Hypertonie führen oder eine vorbestehende Hypertonie verschlimmern. Patienten, die Antihypertensiva zusammen mit NSAR einnehmen, sprechen möglicherweise schlechter auf Antihypertensiva an. NSAR sind bei Patienten mit Hypertonie mit Vorsicht zu verschreiben. Der Blutdruck ist während der Einleitung der NSAR-Behandlung engmaschig und danach in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

Herzinsuffizienz

Bei einigen Patienten wurden unter der Anwendung von NSAR Flüssigkeitsansammlungen und Ödeme beobachtet, weshalb bei Patienten mit Flüssigkeitsansammlungen oder Herzinsuffizienz Vorsicht geboten ist.

Schwerwiegende Hautreaktionen

NSAR können in sehr seltenen Fällen schwerwiegende Hautreaktionen verursachen, z. B. exfoliative Dermatitis, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die auch tödlich verlaufen und ohne Warnzeichen auftreten können. Im Zusammenhang mit Ibuprofen-haltigen Präparaten wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) 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.

Patienten sollen über die Anzeichen und Symptome schwerwiegender Hautreaktionen aufgeklärt und angewiesen werden, beim ersten Auftreten von Hautausschlag oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit ihren Arzt aufzusuchen.

In Ausnahmefällen können während einer Varicella-Infektion schwere Hautinfektionen und Komplikationen im Bereich der Weichteile auftreten.. Gegenwärtig kann nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR zur Verschlimmerung solcher Infektionen beitragen. Es ist daher ratsam, im Fall von Windpocken auf die Anwendung von Comboval zu verzichten.

Vorbestehendes Asthma

Ibuprofen-haltige Arzneimittel sollen bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma nicht und bei Patienten mit vorbestehendem Asthma mit Vorsicht angewendet werden.

Ophthalmologische Effekte

Unter NSAR wurden ophthalmologische Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb sollen Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln Sehstörungen auftreten, augenärztlich untersucht werden.

Aseptische Meningitis

Unter Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln wurde nur in seltenen Fällen über aseptische Meningitis berichtet, zumeist, jedoch nicht immer, bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) oder anderen Bindegeweserkrankungen.

Potenzielle Beeinflussung von Labortests

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

Urinanalyse

Paracetamol kann in therapeutischen Dosen die Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIAA) beeinflussen und falsch-positive Ergebnisse erzeugen. Falsche Werte lassen sich vermeiden, indem die Anwendung von Paracetamol einige Stunden vor und während der Urinsammlung ausgesetzt wird.

Maskierung von Symptomen bestehender Infektionen

Comboval kann Symptome einer Infektion 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 von Varicellen beobachtet. Wird Comboval zur Behandlung von Schmerzen oder Fieber im Zusammenhang mit einer Infektion angewendet, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollen einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Anwendung von Analgetika über einen längeren Zeitraum

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

Flucloxacillin

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) besteht, insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis, Mangelernährung und anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) sowie bei Patienten, die Paracetamol in maximalen Tagesdosen anwenden. Eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Untersuchungen auf Pidolsäure (Synonym: „5-Oxoprolin“) im Urin, wird empfohlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Manches deutet darauf hin, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, durch eine Wirkung auf die Ovulation die weibliche Fertilität beeinträchtigen können. Dies ist nach dem Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Ibuprofen ist bei Patienten mit kongenitaler Störung des Porphyrinmetabolismus (z. B. akute intermittierende Porphyrie) nur nach strikter Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

Bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol können sich bei der Anwendung von NSAR die wirkstoffbasierten Nebenwirkungen verstärken, insbesondere jene, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen.

Vorsicht ist bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen geboten, da sich diese verschlimmern könnten:

- Bei Patienten, die auf andere Substanzen allergisch reagieren, besteht auch bei Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen.
- Bei Patienten mit Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen ist das Risiko einer allergischen Reaktion erhöht. Diese kann sich

in Form von Asthmaanfällen (sog. analgetisches Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria äußern.

Dieses Arzneimittel enthält 35,06 mg Natrium pro 100-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1,75 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Ibuprofen:

Wie auch bei anderen Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln sind die folgenden Kombinationen mit Comboval zu vermeiden:

- *Dicumarolgruppe*: NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken. Experimentelle Studien zeigen, dass Ibuprofen die Wirkungen von Warfarin auf die Blutungszeiten erhöht. NSAR und Substanzen der Dicumarolgruppe werden durch dasselbe Enzym, CYP2C9, metabolisiert.
- *Thrombozytenaggregationshemmer*: NSAR sollen angesichts der additiven Hemmung der Thrombozytenfunktion nicht mit Thrombozytenaggregationshemmern wie Ticlopidin kombiniert werden (siehe unten).
- *Methotrexat*: NSAR hemmen die tubuläre Sekretion von Methotrexat, und es können auch bestimmte metabolische Wechselwirkungen mit einer verminderten Clearance von Methotrexat als Folge davon auftreten. Das Risiko einer potenziellen Wechselwirkung zwischen NSAR und Methotrexat ist auch bei einer niedrig dosierten Methotrexat-Behandlung zu beachten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Im Fall einer Kombinationsbehandlung ist die Nierenfunktion zu überwachen. Vorsicht ist geboten, wenn innerhalb von 24 Stunden ein NSAR und Methotrexat angewendet werden, da die Methotrexat-Spiegel im Plasma und dementsprechend auch die Toxizität ansteigen können. Daher sollen während einer hoch dosierten Methotrexat-Behandlung keine NSAR verordnet werden.
- *Acetylsalicylsäure*: Eine gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird aufgrund des Potenzials von vermehrten Nebenwirkungen im Allgemeinen nicht empfohlen. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).
- *Lithium*: Ibuprofen vermindert die renale Clearance von Lithium, weshalb die Lithium-Spiegel im Serum ansteigen können. Die Kombination ist zu vermeiden, es sei denn, der Lithium-Spiegel im Serum kann engmaschig kontrolliert und die Lithium-Dosis ggf. reduziert werden.
- *Herzglykoside*: NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die glomeruläre Filtration vermindern und die Plasmaspiegel von Herzglykosiden (z. B. Digoxin) erhöhen.
- *Mifepriston*: Angesichts der Antiprostaglandin-Eigenschaften von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure ist theoretisch eine verminderte Wirksamkeit des Arzneimittels möglich. Begrenzte Evidenz weist darauf hin, dass eine gleichzeitige Gabe von NSAR am Tag der Prostaglandin-Anwendung keinen ungünstigen Einfluss auf die Wirkungen von Mifepriston oder des Prostaglandins auf die Zervixreifung

oder Uteruskontraktilität besitzt und die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs nicht vermindert.

- *ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten*: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierten und/oder älteren Patienten) besteht ein erhöhtes Risiko eines in der Regel reversiblen akuten Nierenversagens, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten und NSAR erfolgt, selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren eingeschlossen. Daher ist die Kombination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorsichtig anzuwenden, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollen ausreichend hydriert sein, und die Nierenfunktion solle nach Einleitung der Kombinationsbehandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).
- *Betablocker*: NSAR wirken dem antihypertensiven Effekt von Betablockern entgegen.
- *Sulfonylharnstoffe*: Bei Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden und Ibuprofen erhalten, wurde in seltenen Fällen über Hypoglykämie berichtet.
- *Zidovudin*: Bei HIV-positiven Hämophiliepatienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin und Ibuprofen erhalten, gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Hämarthrose und Hämatomen.
- *Chinolon-Antibiotika*: Daten aus tierexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko von Konvulsionen erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.
- *Thiazide, thiazidartige Arzneimittel und Schleifendiuretika*: NSAR können dem diuretischen Effekt von Furosemid und Bumetanid entgegenwirken, möglicherweise durch Hemmung der Prostaglandinsynthese. Außerdem können sie die antihypertensive Wirkung von Thiaziden vermindern.
- *Kaliumsparende Diuretika*: Eine gleichzeitige Anwendung kann zu Hyperkaliämie führen.
- *Aminoglykoside*: NSAR können die Ausscheidung von Aminoglykosiden vermindern.
- *Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)*: SSRI und NSAR sind beide mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert, z. B. aus dem Gastrointestinaltrakt. Im Fall einer Kombinationstherapie steigt dieses Risiko noch weiter. Der Mechanismus könnte mit der verminderten Serotonin-Aufnahme in den Thrombozyten zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Ciclosporin*: Bei einer gleichzeitigen Anwendung von NSAR und Ciclosporin wird angenommen, dass sich das Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer verminderten Prostacyclinsynthese in der Niere erhöhen kann. Dementsprechend muss bei einer Kombinationsbehandlung die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.
- *Captopril*: Experimentelle Studien deuten darauf hin, dass Ibuprofen dem Effekt von Captopril auf die Natriumausscheidung entgegenwirkt.
- *Tacrolimus*: Bei einer gemeinsamen Anwendung von NSAR und Tacrolimus wird angenommen, dass sich das Risiko einer Nephrotoxizität erhöhen kann, da es zu einer verminderten Prostacyclinsynthese in der Niere kommt. Dementsprechend ist bei einer Kombinationsbehandlung die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen.
- *Kortikosteroide*: Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung steigt das Risiko von gastrointestinalen Ulzera oder Blutungen.
- *CYP2C9-Inhibitoren*: Bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen und CYP2C9-Inhibitoren kann die Ibuprofen-Exposition steigen (CYP2C9-Substrat). In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) hat sich eine Zunahme der Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen um etwa 80 bis 100 % gezeigt. Wenn gleichzeitig starke CYP2C9-Inhibitoren verabreicht werden, ist eine Verminderung der Ibuprofen-Dosis zu erwägen, vor allem, wenn hohe Dosen Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.
- *Phenytoin*: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ibuprofen können die Phenytoin-Spiegel im Plasma erhöht sein, dementsprechend kann auch das Toxizitätsrisiko steigen.

- *Probenecid und Sulfinpyrazon*: Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
- *Pflanzliche Extrakte*: Ginkgo biloba kann das mit NSAR assoziierte Blutungsrisiko erhöhen.

Paracetamol:

- Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure, wodurch sich die Clearance von Paracetamol annähernd um den Faktor 2 vermindert. Bei Patienten, die gleichzeitig Probenecid einnehmen, soll die Paracetamol-Dosis reduziert werden.
- In pharmakokinetischen Studien führten enzyminduzierende Arzneimittel wie bestimmte Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) zu einer Verminderung der AUC von Paracetamol im Plasma auf etwa 60 %. Auch andere Substanzen mit enzyminduzierenden Eigenschaften (d. h. Rifampicin, *Hypericum*) könnten die Konzentration von Paracetamol reduzieren. Darüber hinaus ist das Risiko eines Leberschadens bei Patienten, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, während einer Behandlung mit der maximal empfohlenen Dosis von Paracetamol wahrscheinlich höher.
- Zidovudin kann sich auf die Metabolisierung von Paracetamol auswirken und umgekehrt, wodurch sich die Toxizität beider Substanzen verstärken könnte.
- Die Dosierung von Antikoagulanzen (Warfarin) muss ggf. reduziert werden, wenn diese über längere Zeit gemeinsam mit Paracetamol angewendet werden.
- Bei Patienten, die Isoniazid allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Tuberkulose erhalten haben, wurde unter therapeutischen oder moderaten Überdosen von Paracetamol eine schwere Hepatotoxizität beobachtet.
- Paracetamol kann die Pharmakokinetik von Chloramphenicol beeinflussen. Wenn Paracetamol mit einer Injektionsbehandlung mit Chloramphenicol kombiniert wird, ist eine Überwachung der Chloramphenicol-Spiegel im Plasma anzuraten.
- Ethylalkohol verstärkt die Toxizität von Paracetamol, möglicherweise indem es die hepatische Bildung von hepatotoxischen Paracetamol-Abbauprodukten induziert.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Die Aufnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure und die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels beim Menschen während der Schwangerschaft vor. Aufgrund der Ibuprofen-Komponente ist Comboval im letzten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe unten).

Ibuprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen

auf ein erhöhtes Risiko von Fehlgeburten und kardialen Fehlbildungen sowie Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko kardiovaskulärer Fehlbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Therapiedauer steigt. Bei Tieren haben sich unter der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste und eine erhöhte embryofetale Sterblichkeit gezeigt. Außerdem wurde bei Tieren, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten, über ein gehäuftes Auftreten verschiedener Mißbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Mißbildungen, berichtet. Während des 1. und 2. Schwangerschaftsdrittels darf Ibuprofen nur bei eindeutiger Notwendigkeit angewendet werden. Wenn Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder sich im 1. und 2. Schwangerschaftsdrittels befindet, ist die Dosis so niedrig wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Während des letzten Schwangerschaftsdrittels können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

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

Für die Mutter und das Neugeborene bestehen am Ende der Schwangerschaft folgende Risiken:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit – ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen mit der Folge von verspäteten oder länger dauernden Wehen.

Folglich ist Comboval während des letzten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Paracetamol

Eine große Datenmenge, die zur Anwendung von Paracetamol bei Schwangeren vorliegen, 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 in der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über, jedoch nicht in klinisch signifikanten Mengen. Die vorliegenden veröffentlichten Daten sprechen nicht gegen das Stillen, solange die empfohlene Dosierung nicht überschritten wird.

Ibuprofen und seine Metaboliten können in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Eine kurzzeitige Behandlung mit therapeutischen Dosen hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf den Säugling.

Angesichts der oben beschriebenen Evidenz ist bei kurzzeitiger Behandlung mit der für dieses Arzneimittel empfohlenen Dosis keine Unterbrechung des Stillens erforderlich.

Fertilität

Die Anwendung des Arzneimittels kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird für Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder die gegenwärtig wegen Unfruchtbarkeit untersucht werden, ist ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen.

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

Nach der Einnahme von NSAR können Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Benommenheit, Müdigkeit und Sehstörungen auftreten. Betroffene Patienten sollen kein Fahrzeug lenken und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien mit Comboval und Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg Filmtabletten haben keine Anhaltspunkte für andere Nebenwirkungen ergeben als unter Paracetamol allein oder Ibuprofen allein.

Die Nebenwirkungen werden nachfolgend unter Verwendung der bevorzugten MedDRA-Begriffe nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit angegeben:

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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten: In zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde eine Exazerbation infektionsbedingter Entzündungen beschrieben (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziiitis).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit. Wenngleich kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen ist, wurde unter der Therapie mit dem Arzneimittel über Blutungsepisoden (z. B. Epistaxis, Menorrhagie) berichtet. Sehr selten: Störungen der Hämatopoese (Agranulozytose, Anämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie mit oder ohne Purpura) wurden nach der Anwendung von Ibuprofen berichtet, standen jedoch nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten: Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, einschließlich Hautausschlag und Kreuzsensitivität mit Sympathomimetika. Gelegentlich: Andere allergische Reaktionen wurden berichtet, jedoch wurde kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen: Serumkrankheit, Lupus-erythematodes-Syndrom, Schönlein-Henoch-Vaskulitis, Angioödem.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten: Im Fall einer metabolischen Azidose ist die Kausalität unsicher, da mehr als ein Arzneimittel eingenommen wurde. Der Fall von metabolischer Azidose trat nach Einnahme von 75 Gramm Paracetamol, 1,95 Gramm Acetylsalicylsäure und einer geringen Menge eines flüssigen Haushaltsreinigers auf. Der Patient litt zudem an anamnestisch bekannten Konvulsionen, die nach Angaben der Autoren zu einem erhöhten Laktatspiegel beigetragen haben könnten, der auf eine metabolische Azidose hinweist. Die metabolischen Nebenwirkungen umfassten Hypokaliämie. Metabolische Nebenwirkungen, einschließlich metabolischer Azidose, wurden nach einer massiven Überdosierung von Paracetamol berichtet.

	Gelegentlich: Gynäkomastie, hypoglykämische Reaktion.
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Nervosität. Gelegentlich: Depression, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, emotionale Labilität, Somnolenz, aseptische Meningitis mit Fieber und Koma. Selten: Parästhesie, Halluzinationen, abnorme Träume. Sehr selten: Paradoxe Stimulation, Optikusneuritis, psychomotorische Störung, extrapyramidale Effekte, Tremor und Konvulsionen.
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Amblyopie (verschwommenes Sehen und/oder verminderte Sehkraft, Gesichtsfeldausfälle und/oder Veränderungen der Farbwahrnehmung) sind aufgetreten, haben sich jedoch nach Beendigung der Therapie gewöhnlich zurückgebildet. Patienten mit Augenbeschwerden sollen augenärztlich untersucht werden, wobei auch das zentrale Gesichtsfeld zu prüfen ist.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten: Vertigo. Häufig: Tinnitus (bei Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln).
Herzerkrankungen	Häufig: Ödem, Flüssigkeitsansammlung; Flüssigkeitsansammlungen gehen nach Absetzen des Arzneimittels im Allgemeinen sofort zurück. Sehr selten: Palpitationen; Tachykardie; Arrhythmie und andere Herzrhythmusstörungen wurden beschrieben. Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden in Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Verdickte Atemwegssekrete. Bei Kindern, die sich einer Tonsillektomie unterzogen haben, wurde Stridor beobachtet. Über Hypoxämie wurde berichtet. Sehr selten: Reaktivität der Atemwege, einschließlich Asthma, Asthma-Exazerbationen, Bronchospasmus und Dyspnoe.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen, Flatulenz, Obstipation, leichter Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt, der in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen kann. Gelegentlich: Peptische/gastrointestinale Ulzera, Perforation oder gastrointestinale Blutung mit den Symptomen Meläna und Hämatemesis, mitunter mit tödlichem Verlauf, besonders bei älteren Patienten. Ulzerierende Stomatitis und Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn wurden nach Verabreichung berichtet. Seltener wurde Gastritis beobachtet und über Pankreatitis berichtet. Säurebedingte peptische Erkrankung wurde beobachtet. Sehr selten: Ösophagitis, Bildung intestinaler diaphragmaartiger Strikturen.
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten: Leberschaden, vor allem bei Langzeittherapie, Leberversagen. Leberfunktionsstörung, Hepatitis und Ikterus. Bei Überdosierung kann Paracetamol akutes Leberversagen, Leberversagen, Lebernekrose und Leberschaden verursachen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Ausschlag (einschließlich makulopapulöser Typ), Pruritus. Sehr selten: Alopezie. Hyperhidrose, Purpura und Photosensitivität. Exfoliative Dermatosen. Bullöse Reaktionen, einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse. Es wurden sehr seltene Fälle schwerwiegender Hautreaktionen berichtet. In Ausnahmefällen können während einer

	<p>Varicella-Infektion schwere Hautinfektionen und Komplikationen im Bereich der Weichteile auftreten.</p> <p>Nicht bekannt: Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).</p>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p>Gelegentlich: Harnretention.</p> <p>Selten: Nierengewebesschädigung (Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie.</p> <p>Sehr selten: Nephrotoxizität verschiedener Formen, darunter interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom sowie akutes und chronisches Nierenversagen.</p> <p>Renale Nebenwirkungen werden zumeist nach Überdosierung, chronischem Missbrauch (oft mehrerer Schmerzmittel) oder in Zusammenhang mit Paracetamol-bedingter Hepatotoxizität beobachtet.</p> <p>Akute Tubulusnekrose tritt zumeist in Zusammenhang mit Leberversagen auf, wurde jedoch in seltenen Fällen auch als Einzelbefund beobachtet. Eine mögliche Erhöhung des Risikos von Nierenzellkarzinomen wurde ebenfalls mit der Langzeitanwendung von Paracetamol in Verbindung gebracht.</p> <p>Eine Fallkontrollstudie an Patienten mit terminaler Nierenerkrankung wies darauf hin, dass die Langzeitanwendung von Paracetamol das Risiko einer terminalen Nierenerkrankung signifikant erhöhen kann, vor allem bei Patienten, die mehr als 1.000 mg täglich anwenden.</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Gelegentlich: Fieber.</p> <p>Sehr selten: Ermüdung und Unwohlsein.</p>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<p>Gelegentlich: Es wurde über postoperative Blutung nach Tonsillektomie berichtet.</p>
Untersuchungen	<p>Häufig: Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht sowie anomale Leberfunktionstests unter Paracetamol.</p> <p>Kreatinin im Blut erhöht und Blutharnstoff erhöht.</p> <p>Gelegentlich: Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt und Thrombozytenzahl erhöht.</p> <p>Selten: Harnsäurekonzentration im Blut erhöht.</p>

In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hoher Dosis (2.400 mg/Tag), mit einem leicht erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen verbunden sein kann (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5

1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Paracetamol

Nach Überdosierung von Paracetamol kann es zu einem Leberschaden bis hin zum Leberversagen kommen. Symptome einer Überdosierung von Paracetamol innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Abdominalschmerzen. Ein Leberschaden kann 12 bis 48 Stunden nach der Einnahme manifest werden. Es können Störungen des Glucosestoffwechsels und metabolische Azidose auftreten. Bei schwerer Vergiftung kann das Leberversagen bis zur Enzephalopathie, zum Koma und zum Tod fortschreiten. Ein akutes Nierenversagen mit akuter Nierentubulusnekrose kann sich auch ohne schweren Leberschaden entwickeln. Es wurden Herzrhythmusstörungen berichtet. Ein Leberschaden ist bei Erwachsenen möglich, die 10 g Paracetamol oder mehr eingenommen haben, was auf erhebliche Mengen eines toxischen Metaboliten zurückzuführen ist.

Ibuprofen

Zu den Symptomen zählen Übelkeit, Abdominalschmerzen und Erbrechen, Schwindelgefühl, Konvulsionen und selten Bewusstseinsverlust. Klinische Anzeichen, die infolge einer Überdosierung von Ibuprofen auftreten können, sind zentralnervöse Dämpfung und Atemdepression.

Bei schwerwiegender Vergiftung kann eine metabolische Azidose auftreten.

Behandlung

Paracetamol

Eine sofortige Behandlung ist beim Management einer Überdosierung von Paracetamol entscheidend, auch wenn keine offenkundigen Symptome vorliegen, da das Risiko eines Leberschadens besteht, der sich erst nach einigen Stunden oder sogar Tagen zeigt. Bei jedem Patienten, der innerhalb der letzten 4 Stunden 7,5 g Paracetamol oder mehr eingenommen hat, ist eine unverzügliche medizinische Behandlung anzuraten. Eine Magenspülung sollte in Erwägung gezogen werden. Zur Umkehr des Leberschadens ist schnellstmöglich eine spezielle Therapie mit einem Antidot einzuleiten, z. B. mit Acetylcystein (intravenös) oder Methionin (oral).

Acetylcystein ist am wirksamsten, wenn es innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung verabreicht wird; die Wirkung nimmt im Lauf von 8 bis 16 Stunden kontinuierlich ab. Bisher wurde angenommen, dass eine später als 15 Stunden nach der Überdosierung eingeleitete Behandlung keinen Nutzen bringt und möglicherweise das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie erhöhen könnte. Allerdings hat sich inzwischen gezeigt, dass eine späte Verabreichung sicher ist, und Studien mit Patienten, die bis zu 36 Stunden nach Einnahme behandelt wurden, weisen darauf hin, dass auch nach 15 Stunden noch günstige Ergebnisse erzielt werden können. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die intravenöse Verabreichung von Acetylcystein bei Patienten, die bereits ein fulminantes Leberversagen entwickelt haben, die Morbidität und Mortalität senkt.

Zunächst wird eine Anfangsdosis von 150 mg/kg Acetylcystein in 200 ml 5%iger Glucose über 15 Minuten intravenös appliziert, danach erfolgt eine i.v.-Infusion von 50 mg/kg in 500 ml 5%iger

Glucose über 4 Stunden, und schließlich werden 100 mg/kg in 1 Liter 5 %iger Glucose über einen Zeitraum von 16 Stunden infundiert. Bei Kindern soll die Menge der i.v.-Lösungen angepasst werden.

Methionin wird in Dosen von 2,5 g alle 4 Stunden bis zu 10 g oral verabreicht. Die Behandlung mit Methionin muss innerhalb von 10 Stunden nach Einnahme von Paracetamol eingeleitet werden. Andernfalls ist sie unwirksam und kann einen Leberschaden verschlimmern.

Schwerwiegende Symptome treten möglicherweise erst 4 oder 5 Tage nach der Überdosis zutage, und die Patienten sind über einen längeren Zeitraum sorgfältig zu überwachen.

Ibuprofen

Die Behandlung soll symptomatischer und unterstützender Natur sein und die Freihaltung der Atemwege und Überwachung der Herz- und Vitalzeichen einschließen, bis sich der Zustand stabilisiert hat. Eine Magenspülung wird nur innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme einer lebensbedrohlichen Dosis empfohlen. Da das Arzneimittel sauer ist und über den Urin ausgeschieden wird, ist es theoretisch vorteilhaft, ein Alkali zu verabreichen und Diurese auszulösen. Zusätzlich zu den unterstützenden Maßnahmen kann die orale Gabe von Aktivkohle helfen, die Resorption und Rückresorption von Ibuprofen-Tabletten zu verringern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika, Anilide; ATC-Code: N02BE51.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkungsort und der Wirkmechanismus der analgetischen Wirkung von Paracetamol sind nicht eindeutig geklärt, jedoch scheint die Analgesie durch Erhöhung der Schmerzschwelle induziert zu werden. Der potenzielle Mechanismus könnte eine Hemmung des Signalwegs von Stickstoffmonoxid einschließen, die durch eine Vielzahl von Neurotransmitter-Rezeptoren, z. B. von N-Methyl-D-Aspartat und Substanz P, vermittelt wird.

Ibuprofen ist ein Propionsäurederivat mit analgetischen, antiinflammatorischen und antipyretischen Eigenschaften. Die therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels als NSAR resultieren aus der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, die wiederum zur Hemmung der Prostaglandinsynthese führt.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigen, dass es bei der Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

Klinische Studien

An den klinischen Studien mit Comboval nahmen keine Patienten ab 65 Jahren teil, sodass nicht beurteilt werden kann, ob diese auf die Behandlung anders ansprechen als jüngere Patienten.

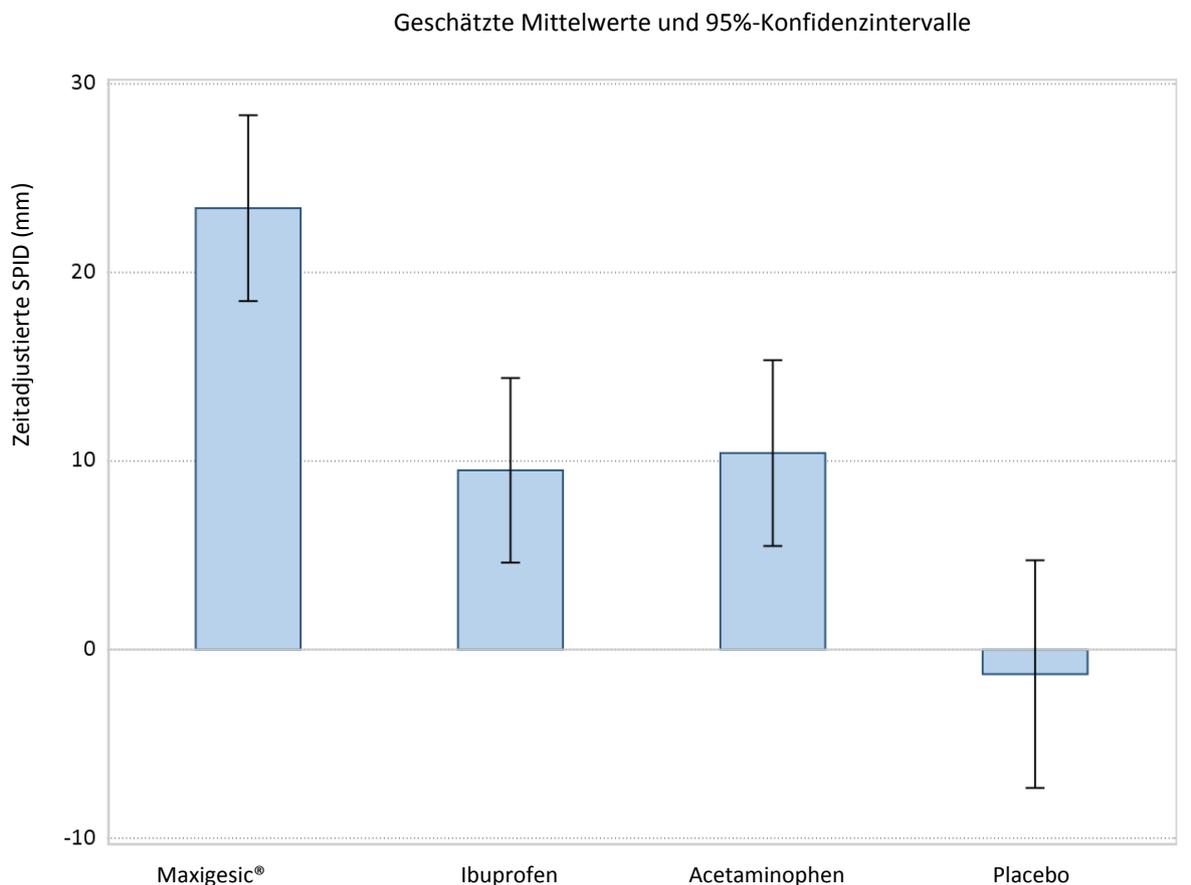
In einer Wirksamkeitsstudie der Phase III an 276 Patienten mit leichten bis mittelstarken Schmerzen nach einer Bunionektomie bewirkte Comboval eine stärkere Schmerzlinderung als Placebo oder vergleichbare Dosen von Paracetamol oder Ibuprofen als Einzelsubstanzen.

Die Analyse der zeitadjustierten summierten Schmerzdifferenz (*Summed Pain Intensity Difference*; SPID) über 0-48 Stunden hat ergeben, dass Comboval (Mittelwert = 23,41, SE = 2,50) eine effektivere Schmerzlinderung bewirkte als Placebo (Mittelwert = -1,30, SE = 3,07), Paracetamol (Mittelwert = 10,42, SE = 2,50) oder Ibuprofen (Mittelwert = 9,51, SE = 2,49), und dies mit einer hohen statistischen Signifikanz ($p < 0,001$).

Tabelle 1: Zusammenfassung der zeitadjustierten SPID (0-48 Stunden) nach Behandlungsgruppe.

	Comboval	Ibuprofen	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Mittelwert (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Median	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min ; Max	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Geschätzter Mittelwert (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95%-Konfidenzintervall	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Geschätzte Differenz (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95%-Konfidenzintervall	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
p-Wert	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Abbildung 1: Zeitadjustierte SPID₄₈ bis zur ersten Dosis der Bedarfsmedikation.



Hinweis: Acetaminophen = Paracetamol.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Comboval wird als 15-minütige Infusion angewendet, und die Spitzenkonzentration der beiden Arzneimittel im Plasma wird am Ende der Infusion erreicht. Die beiden in Comboval enthaltenen Wirkstoffe erreichen ihre Spitzenkonzentration im Plasma im gleichen Zeitrahmen und weisen eine ähnliche Halbwertszeit im Plasma auf (Paracetamol $2,39 \pm 0,27$ Stunden, Ibuprofen $1,88 \pm 0,28$ Stunden).

Die pharmakokinetischen Parameter von Comboval wurden in einer Studie mit 29 gesunden Probanden ermittelt und sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Paracetamol und Ibuprofen in den Behandlungsgruppen (Mittelwerte, SD).

	Behandlung (Mittelwert \pm SD)			
	Comboval i.v.- Infusion, 15 Min.	Paracetamol i.v. i.v.-Infusion, 15 Min.	Comboval Halbe Dosis i.v.-Infusion, 15 Min.	Paracetamol/ Ibuprofen Tabletten Orale Tablette
<i>Paracetamol</i>				
C_{max} (ng/ml)	26.709,57 \pm 5.814,74	26.236,06 \pm 5.430,52	12.880,39 \pm 2.553,15	14.907,16 \pm 6.255,10
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	37.553,97 \pm 9.816,96	35.846,20 \pm 8.734,15	18.327,40 \pm 4.758,34	34.980,80 \pm 9.430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	39.419,95 \pm 10.630,63	37.651,43 \pm 9.454,60	19.337,01 \pm 5.146,46	37.023,82 \pm 10.388,31
T_{max} (h)	0,25 (Infusionsende)	0,25 (Infusionsende)	0,25 (Infusionsende)	0,73 \pm 0,42
$t_{1/2}$ (h)	2,39 \pm 0,27	2,38 \pm 0,25	2,44 \pm 0,25	2,51 \pm 0,33
<i>Ibuprofen</i>				
C_{max} (ng/ml)	39.506,69 \pm 6.874,06	40.292,97 \pm 7.460,04	20.352,05 \pm 3.090,87	19.637,38 \pm 5.178,29
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	73.492,69 \pm 16.509,61	72.169,59 \pm 15.608,70	39.642,48 \pm 9.679,16	70.417,75 \pm 16.260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	74.743,31 \pm 17.388,69	73.410,65 \pm 16.500,76	40.333,88 \pm 10.240,30	72.202,48 \pm 17.445,46
T_{max} (h)	0,25 (Infusionsende)	0,25 (Infusionsende)	0,25 (Infusionsende)	1,49 \pm 0,89
$t_{1/2}$ (h)	1,88 \pm 0,28	1,87 \pm 0,27	1,88 \pm 0,30	1,99 \pm 0,36

Hinweis: Paracetamol/Ibuprofen Tabletten = Paracetamol 500 mg/Ibuprofen 150 mg Filmtabletten.

Die pharmakokinetischen Parameter waren nach einer intravenös bzw. oral verabreichten Einzeldosis von Comboval vergleichbar, mit Ausnahme der C_{max} , die bei der intravenösen Formulierung doppelt so hoch ausfiel wie bei der oralen Formulierung. Wie zu erwarten wurde

auch die T_{\max} nach intravenöser Applikation erheblich schneller erreicht (in 15 Minuten) als nach oraler Gabe.

Verteilung

Paracetamol wird in den meisten Körpergeweben verteilt. Ibuprofen wird stark (90-99 %) an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Paracetamol wird extensiv über die Leber metabolisiert und vorwiegend in Form von inaktivem Glucuronid und Sulfat-Konjugaten über den Urin ausgeschieden. Weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden. Zu den Metaboliten von Paracetamol gehören kleine Mengen eines hydroxylierten Zwischenprodukts mit hepatotoxischer Aktivität. Dieses aktive Zwischenprodukt wird durch Konjugation mit Glutathion entgiftet. Allerdings kann es sich nach Überdosierung von Paracetamol anreichern und bei ausbleibender Behandlung einen schweren und sogar irreversiblen Leberschaden verursachen.

Ibuprofen wird extensiv über die Leber, vorwiegend durch Glucuronidierung, zu inaktiven Verbindungen metabolisiert.

In einer klinischen Einzeldosisstudie wurde der Einfluss von Ibuprofen auf den oxidativen Metabolismus von Paracetamol bei gesunden Probanden im Nüchternzustand beurteilt. Die Studienergebnisse zeigten, dass Ibuprofen die Menge von oxidativ metabolisiertem Paracetamol nicht veränderte, da die Menge von Paracetamol und seinen Metaboliten (Mercapturat-, Cystein-, Glucuronid- und Sulfat-Paracetamol) bei alleiniger Gabe, in Form von Paracetamol, bzw. bei Gabe zusammen mit Ibuprofen (in Festdosiskombination) ähnlich war.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol bewegt sich in einem Bereich von etwa 1 bis 3 Stunden.

Sowohl die inaktiven Metaboliten als auch eine geringe Menge an unverändertem Ibuprofen werden rasch und vollständig über die Nieren ausgeschieden, wobei 95 % der verabreichten Dosis innerhalb von 4 Stunden nach der Anwendung über den Urin eliminiert werden. Die Eliminationshalbwertszeit von Ibuprofen liegt im Bereich von 1,9 bis 2,2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten zur Toxizität bei Einmal- und wiederholter Gabe führte die gemeinsame Verabreichung von Paracetamol und Ibuprofen in einem Verhältnis, das dem in Comboval entspricht (d. h. Paracetamol-Ibuprofen-Verhältnis von 3,3 zu 1), und in Dosisstufen, die etwa denen bei Patienten nach Anwendung von Comboval in der maximal empfohlenen Dosis entsprechen, nicht zu einem erhöhten gastrointestinalen oder renalen Toxizitätsrisiko.

Der in einer Studie an männlichen Kaninchen zur Beurteilung von akuten lokalen Reizungen beobachtete Effekt von intravenösen oder perivenösen Einzeldosen von Comboval lässt darauf schließen, dass Comboval über ein geringes Potenzial einer lokalen Reizung verfügt, wenn das Arzneimittel in der empfohlenen Dosis intravenös angewendet wird. Darüber hinaus war in einer *In-vitro*-Untersuchung der Blutkompatibilität bei Anwendung von Comboval gegenüber der alleinigen i.v.-Gabe von Paracetamol bzw. Ibuprofen keine stärkere Hämolyse, Ausflockung/Präzipitation von Plasmaproteinen oder Thrombozytenaggregation zu beobachten.

Ibuprofen

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuch vorwiegend in Form von Läsionen und Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien

ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte bei Kaninchen zur Ovulationshemmung und beeinträchtigte bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratten, Mäuse) die Implantation. Experimentelle Studien haben ergeben, dass Ibuprofen die Plazentaschranke passiert. Unter maternaltoxischen Dosen wurde eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen (Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

Paracetamol

Paracetamol zeigte in hepatotoxischen Dosen bei Mäusen und Ratten ein genotoxisches und kanzerogenes Potenzial (Leber- und Blasen tumoren). Allerdings wird angenommen, dass diese genotoxische und kanzerogene Aktivität mit dem veränderten Metabolismus von Paracetamol in Zusammenhang steht, wenn dieses in hohen Dosen/Konzentrationen angewendet wird, und kein Risiko für die klinische Anwendung darstellt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat
Dinatriumphosphat-Dihydrat
Mannitol
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Comboval steht in 100-ml-Durchstechflaschen aus klarem Glas Typ II zur Verfügung, verschlossen mit einem grauen Brombutyl-Gummistopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Comboval ist vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen, sofern die Infusionslösung und das Behältnis dies gestatten. Die Infusionslösung ist nicht zu verwenden, wenn sichtbare opake Partikel, Verfärbungen oder sonstige Fremdpartikel zu erkennen sind.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit Verdünnungsmitteln gemischt werden. Wenn für eine Einzeldosis weniger als eine volle Durchstechflasche benötigt wird, ist die korrekte Menge zu infundieren und die restliche Infusionslösung zu verwerfen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Comboval ist nur bei einem einzigen Patienten bei ein und derselben Sitzung anzuwenden. Es enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140348

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.09.2020

10. STAND DER INFORMATION

04/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.