EVER PHARMA

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung

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 Lösung, 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 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung wird angewendet bei Erwachsenen zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung akuter mäßig starker Schmerzen, wenn eine intravenöse Anwendung als klinisch erforderlich erachtet wird und/oder wenn andere Arten der Anwendung nicht möglich sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur intravenösen und nur kurzzeitigen Anwendung für maximal 2 Tage bestimmt. Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene (Körpergewicht > 50 kg)

Den Inhalt einer Durchstechflasche (100 ml) von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung als 15-minütige Infusion, falls notwendig, alle 6 Stunden, verabreichen. Eine Tagesgesamtdosis von 4 Durchstechflaschen (400 ml) darf nicht überschritten werden, was 4.000 mg (4 g) Paracetamol und 1.200 mg Ibuprofen entspricht.

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, falls notwendig, alle 6 Stunden. Dies entspricht einer maximalen Einzeldosis von 75 ml (restliche Infusionslösung der Durchstechflasche ist zu verwerfen) und einer Tagesgesamtdosis von 3.000 mg (3 g) Paracetamol und 900 mg Ibuprofen.

Kinder und Jugendliche

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung ist bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosiswahl mit Vorsicht 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 eine Begleitmedikation erhalten.

Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen von Nebenwirkungen. Falls ein NSAR für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Die Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden und abgebrochen werden, wenn kein Nutzen gesehen wird oder eine Unverträglichkeit auftritt. Der Patient sollte während der NSAR-Therapie regelmäßig auf gastrointestinale Blutungen überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte Ibuprofen mit Vorsicht dosiert werden. Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Dosierung sollte individuell bestimmt werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis reduziert werden. Die Dosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden und über den kürzest möglichen Zeitraum, erforderlich zur Symptomkontrolle, angewendet werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Paracetamol in höheren als den empfohlenen Dosen kann zu Hepatotoxizität und sogar zum Leberversagen und zum Tod führen. Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Hepatotoxizität, wie hepatozellulärer Insuffizienz, chronischem Alkoholismus, chronischer Malnutrition (niedrige Glutathionreserven in der Leber) oder bei Dehydratation sollte eine Tagesgesamtdosis von 3.000 mg (3 g) Paracetamol nicht überschritten werden.
Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ein Patient mit Symptomen und/oder Anzeichen, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, oder mit abnormalen Leberfunktionswerten sollte im Hinblick auf die Entwicklung einer schwereren Leberreaktion unter Therapie mit Ibuprofen beurteilt werden, und Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung sollte abgesetzt werden. Wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen oder wenn systemische Manifestationen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.), sollte Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung abgesetzt werden.

Art der Anwendung

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung sollte als 15-minütige intravenöse Infusion angewendet werden.

Um die Lösung 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, sollte die korrekte Menge infundiert und die restliche Lösung verworfen werden (siehe auch Abschnitt 6.6).

Wie bei allen Infusionslösungen in Glas-Durchstechflaschen sollte die Verabreichung – unabhängig von der Art der Infusion – insbesondere gegen Ende der Infusion engmaschig überwacht werden. 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 (aufgrund der Paracetamol-Komponente);
- bei Patienten, bei denen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Asthma, Urtikaria oder allergische Reaktionen aufgetreten sind;
- bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR;
- bei Patienten mit bestehenden oder wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (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 dritten Schwangerschaftsdrittels (siehe Abschnitt 4.6);
- bei Patienten unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird. Dieses Arzneimittel ist zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt. Eine Anwendung für mehr als 2 Tage wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

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

Klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen

V 1.4

Dosen (2.400 mg/Tag), möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. ≤1.200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2.400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Raucher) sattfinden, 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 und sogar zum Leberversagen und zum Tod führen. Darüber hinaus sollten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder anamnestisch bekannter Lebererkrankung sowie bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Ibuprofen oder Paracetamol in regelmäßigen Abständen die Leberfunktionswerte kontrolliert werden, da Ibuprofen Berichten zufolge einen leichten und vorübergehenden Einfluss auf die Leberenzyme hat. Bei Patienten, die Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion aufweisen, wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Leberinsuffizienz auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwere Leberreaktionen, einschließlich Ikterus und Fälle von Hepatitis mit tödlichem Ausgang, wurden, wenngleich selten, unter Ibuprofen wie auch unter anderen NSAR, berichtet. Wenn abnormale Leberwerte anhalten oder sich verschlechtern, wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen, oder wenn systemische Manifestationen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.), sollte Ibuprofen abgesetzt werden. Beide Wirkstoffe, insbesondere Paracetamol, haben Berichten zufolge Hepatotoxizität und sogar Leberversagen verursacht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Paracetamol kann bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ohne Dosierungsanpassung angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz 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 Nierenfunktionsstörung kann zu deren Anreicherung führen. Die Signifikanz dieser Anreicherung ist unbekannt. NSAR haben, Berichte zufolge, verschiedene Formen von Nephrotoxizität verursacht: 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 zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen kann. Bei diesen Patienten sollten die Dosis so niedrig wie möglich gehalten und die Nierenfunktionswerte überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine schwere Niereninsuffizienz auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die gleichzeitige Anwendung eines ACE-hemmenden Arzneimittels (ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonist), eines Entzündungshemmers (NSAR oder COX-2-Hemmer) und eines Thiaziddiuretikums erhöht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Darin eingeschlossen ist die Anwendung in Festdosis-Kombinationspräparate, die mehr als eine Wirkstoffklasse enthalten. Die kombinierte Anwendung dieser Arzneimittel sollte mit einer verstärkten Kontrolle des Serumkreatinins einhergehen, insbesondere bei Einleitung der Kombinationstherapie. Die Kombination von Arzneimitteln dieser drei Klassen sollte 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, da es bei Erwachsenen über 65 Jahren nicht ohne Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen angewendet werden sollte, weil das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere Herzinsuffizienz, gastrointestinale Ulzeration und Nierenfunktionsstörung, erhöht ist.

Hämatologische Effekte

In seltenen Fällen wurde über Blutdyskrasien berichtet. Bei Patienten, die langfristig mit Ibuprofen behandelt werden, sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Anaphylaktoide Reaktionen

Als Standardpraxis während einer intravenösen Infusion wird 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 sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Anwendung von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung muss die Therapie abgebrochen werden und eine symptomatische Behandlung begonnen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Gerinnungsstörungen

Wie andere NSAR kann 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 Hämostasestörungen erheblich sein kann, sollten Ibuprofen-haltige Präparate bei Patienten mit endogenen Gerinnungsstörungen und Patienten unter Antikoagulationstherapie mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die sich einer Operation unterziehen, sollten überwacht werden. Eine besondere medizinische Überwachung ist bei Anwendung bei Patienten unmittelbar nach einem größeren chirurgischen Eingriff erforderlich.

Gastrointestinale Ereignisse

Gastrointestinale (GI) Blutung, Ulzeration oder Perforation, 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-Blutung, Ulzeration und Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Bei diesen Patienten sowie bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder sonstigen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5). Patienten mit GI-Toxizität in der Anamnese, insbesondere ältere Patienten, sollten alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (vor allem GI-Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

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

Aufgrund der Ibuprofen-Komponente sollte Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung bei Patienten mit GI-Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) sowie bei Patienten mit Porphyrie mit Vorsicht angewendet werden.

Bei älteren Patienten treten Nebenwirkungen von NSAR, insbesondere gastrointestinale Blutung und Perforation, die auch tödlich verlaufen können, gehäuft auf (siehe Abschnitt 4.2).

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

Hypertonie

NSAR können zum Neuauftreten von Hypertonie führen oder eine vorbestehende Hypertonie verschlimmern, und Patienten, die Antihypertensiva zusammen mit NSAR einnehmen, sprechen möglicherweise schlechter auf Antihypertensiva an.

NSAR sollten bei Patienten mit Hypertonie mit Vorsicht verordnet werden. Der Blutdruck sollte während der Einleitung der NSAR-Therapie engmaschig und danach in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Herzinsuffizienz

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

Schwere Hautreaktionen

NSAR können in sehr seltenen Fällen schwerwiegende unerwünschte Hautreaktionen verursachen, wie 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. Das höchste Risiko für diese Reaktionen scheint am Anfang der Therapie zu bestehen, da die Reaktion in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats auftrat.
Patienten sollten 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 kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

Vorbestehendes Asthma

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

Aseptische Meningitis

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

Potenzielle Beeinflussung von Laborwerten

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

Urinanalyse

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

Maskierung der Symptome der zugrundeliegenden Infektionen

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung zur Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Längerdauernde Anwendung von Analgetika

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

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-Azidose

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

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 sollte bei Patienten mit angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie) nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

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

- Bei Patienten, die auf andere Substanzen allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.
- Bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.

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

Ibuprofen:

Wie bei anderen Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln sollten die folgenden Kombinationen mit Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung vermieden werden:

- *Dicumarolgruppe:* NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien wie Warfarin verstärken. Experimentelle Studien zeigen, dass Ibuprofen die Wirkungen von Warfarin auf die Blutungszeiten verstärkt. NSAR und Substanzen der Dicumarolgruppe werden durch das gleiche Enzym CYP2C9 metabolisiert.
- *Thrombozytenaggregationshemmer:* NSAR sollten aufgrund 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 bestimmte metabolische Wechselwirkungen auftreten, die in einer verminderten Clearance von Methotrexat resultieren. Das Risiko einer potenziellen Wechselwirkung zwischen NSAR und Methotrexat sollte auch bei einer niedrig dosierten Methotrexat-Behandlung beachtet werden, 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 sollten während einer hoch dosierten Methotrexat-Behandlung grundsätzlich keine NSAR verordnet werden.
- *Acetylsalicylsäure:* Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potenzials für vermehrte Nebenwirkungen 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 in Bezug auf die Übertragung 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).

- *Lithium:* Ibuprofen vermindert die renale Clearance von Lithium, weshalb die Lithium-Spiegel im Serum als Folge ansteigen können. Die Kombination sollte vermieden werden, 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 Spiegel von Herzglykosiden (z. B. Digoxin) im Plasma erhöhen.

- *Mifepriston:* Aufgrund der Antiprostaglandin-Eigenschaften nichtsteroidaler Antirheumatika/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, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, erfolgt. Daher sollte die Kombination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Nierenfunktion sollte 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 Patienten mit Hämophilie, die eine gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin und Ibuprofen erhalten, gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Hämarthrosen und Hämatomen.
- *Chinolon-Antibiotika:* Tierexperimentellen Daten weisen darauf hin, dass NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko von Krampfanfällen erhöhen können. Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen.
- *Thiazide, thiazidartige Präparate und Schleifendiuretika:* NSAR können dem diuretischen Effekt von Furosemid und Bumetanid entgegenwirken, möglicherweise durch Hemmung der Prostaglandinsynthese. Sie können auch 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 verbunden, z. B. im 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 gleichzeitiger 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 gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Tacrolimus wird angenommen, dass sich das Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer verminderten Prostacyclinsynthese in der Niere erhöhen kann. Dementsprechend sollte bei einer Kombinationsbehandlung die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.
- *Kortikosteroide:* Die gleichzeitige Anwendung führt zu einem erhöhten Risiko von gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung.
- *CYP2C9-Inhibitoren:* Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um etwa 80 bis 100 % erhöhte Exposition gegenüber S (+) -Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Inhibitoren angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.
- *Phenytoin:* Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ibuprofen können die Phenytoin-Spiegel im Plasma erhöht sein und deswegen kann das Toxizitätsrisiko steigen.
- *Probenecid und Sulfinpyrazon:* Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
- *Pflanzliche Extrakte:* Ginkgo biloba kann das Blutungsrisiko von NSAR verstärken.

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, sollte die Paracetamol-Dosis reduziert werden.
- In pharmakokinetischen Studien führten enzyminduzierende Arzneimittel wie z. B. bestimmte Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) zu einer verminderten AUC von Paracetamol im Plasma auf etwa 60 %. Andere Substanzen mit enzyminduzierenden Eigenschaften (d. h. Rifampicin, Hypericum) könnten auch zu verminderten Konzentrationen von Paracetamol führen. Darüber hinaus ist das Risiko eines Leberschadens während einer Behandlung mit der maximal empfohlenen Dosis von Paracetamol wahrscheinlich höher bei Patienten, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden.
- Zidovudin kann sich auf die Metabolisierung von Paracetamol auswirken und umgekehrt, möglicherweise dadurch die Toxizität beider Wirkstoffe verstärken.
- Die Dosierung von Antikoagulanzien (Warfarin) erfordert möglicherweise eine Reduzierung, wenn Paracetamol und Antikoagulanzien über längere Zeit eingenommen werden.
- Bei Patienten, die Isoniazid allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Tuberkulose erhalten haben, wurde unter therapeutischen Dosen oder moderaten Überdosierungen von Paracetamol eine schwere Hepatotoxizität berichtet.
- Paracetamol kann die Pharmakokinetik von Chloramphenicol beeinflussen. Wenn Paracetamol mit einer Chloramphenicol-Injektionsbehandlung kombiniert wird, ist eine Überwachung der Chloramphenicol-Spiegel im Plasma empfohlen.
- 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 aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Die Einnahme 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 bei Schwangeren vor. Aufgrund der Ibuprofen-Komponente ist Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung im dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe unten).

Ibuprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der 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 Dauer der Therapie steigt.
Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung während des 1. und 2. Schwangerschaftsdrittels nicht gegeben werden, es sei denn dies ist eindeutig notwendig. Falls Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder wenn es während des 1. und 2. Schwangerschaftsdrittels angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftsdrittels können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Folglich ist Comboval10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Paracetamol

Eine große Datenmenge zur Anwendung von Paracetamol bei Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildung verursachende noch auf fetale/ neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur neurologischen Entwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über, jedoch nicht einer klinisch signifikanten Menge, und gemäß den vorliegenden veröffentlichten Daten stellt das Stillen keine Kontraindikation dar, solange die empfohlene Dosierung nicht überschritten wird.

ORGANKLASSE	NEBENWIRKUNGEN
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**Sehr selten:** Im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde eine Exazerbation infektionsbedingter Entzündungen beschrieben (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**Gelegentlich:** Verminderung von Hämoglobin und Hämatokrit. Wenngleich kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen wurde, 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	**Gelegentlich:** Andere allergische Reaktionen wurden berichtet, jedoch wurde kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen: Serumkrankheit, Lupus-erythematodes-Syndrom, Vaskulitis in Form von Purpura Schönlein-Henoch, Angioödem.
	Sehr selten: Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag und Kreuzsensitivität mit Sympathomimetika, berichtet.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**Gelegentlich:** Gynäkomastie, hypoglykämische Reaktion.
	Sehr selten: Die metabolischen Nebenwirkungen umfassten Hypokaliämie.
	Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke
Erkrankungen des Nervensystems	**Häufig:** Schwindel, 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 sollten augenärztlich untersucht werden, wobei auch das zentrale Gesichtsfeld zu prüfen ist.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**Häufig:** Tinnitus (unter Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln).
	Sehr selten: Vertigo.
Herzerkrankungen	**Häufig:** Ödem, Flüssigkeitseinlagerung; Flüssigkeitseinlagerungen 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 berichtet. Über Hypoxämie wurde berichtet.
	Sehr selten: Reaktivität der Atemwege, einschließlich Asthma, Asthma-Exazerbationen, Bronchospasmus und Dyspnoe.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Häufig:** Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen, Flatulenz, Obstipation, leichter Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt, der in Ausnahmefällen Anämie verursachen kann.
	Gelegentlich: Peptische/gastrointestinale Ulzera, Perforation oder gastrointestinale Blutung mit den Symptomen Meläna und Hämatemesis, besonders bei älteren Patienten, mitunter mit tödlichem Verlauf. Ulzerierende Stomatitis und Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn wurden nach Verabreichung berichtet. Seltener wurde Gastritis beobachtet und Pankreatitis berichtet. Säurebedingte peptische Erkrankung wurde berichtet.
	Sehr selten: Ösophagitis, Bildung diaphragmaartiger Darmstrikturen
Leber- und Gallenerkrankungen	**Sehr selten:** Leberschaden, vor allem bei Langzeittherapie, Leberversagen. Leberfunktionsstörung, Hepatitis und Ikterus. Bei Überdosierung kann Paracetamol akutes Leberversagen, Leberinsuffizienz, Lebernekrose und Leberschädigung verursachen.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6.

Ibuprofen und seine Metaboliten können in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Für therapeutische Dosen während einer Kurzzeit-Behandlung erscheint ein Einfluss auf den Säugling unwahrscheinlich.

Angesichts der oben genannten Befunde ist es bei kurzzeitiger Behandlung mit der für dieses Arzneimittel empfohlenen Dosis nicht erforderlich, das Stillen zu unterbrechen.

Fertilität

Die Anwendung des Arzneimittels kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird für Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

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

Nach der Einnahme von NSAR können Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Sehstörungen auftreten. Die davon betroffenen Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien mit Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung 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 MedDRA bevorzugten Bezeichnung nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit angegeben:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2.400 mg/Tag), möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

ORGANKLASSE	NEBENWIRKUNGEN
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**Häufig:** Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Typ), Pruritus.
	Sehr selten: Alopezie. Hyperhidrose, Purpura und Photosensitivität. Exfoliative Dermatitis. Bullöse Reaktionen, einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse. Es wurden sehr seltene Fälle schwerwiegender Hautreaktionen berichtet. In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schwere Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen. **Nicht bekannt:** Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**Gelegentlich:** Harnretention.
	Selten: Nierengewebsschädigung (Papillennekrosen), insbesondere unter Langzeittherapie.
	Sehr selten: Nephrotoxizität verschiedener Formen, einschließlich interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom sowie akute und chronische Niereninsuffizienz. Renale Nebenwirkungen werden zumeist nach Überdosierung, chronischem Missbrauch (oft mehrerer Schmerzmittel) oder im Zusammenhang mit Paracetamol-bedingter Hepatotoxizität beobachtet. Akute tubuläre Nekrose tritt zumeist im Zusammenhang mit Leberinsuffizienz auf, wurde jedoch in seltenen Fällen auch als Einzelbefund beobachtet. Eine mögliche Erhöhung des Risikos für Nierenzellkarzinom wurde ebenfalls mit der Langzeitanwendung von Paracetamol in Verbindung gebracht. Eine Fallkontrollstudie zu Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wies darauf hin, dass die Langzeitanwendung von Paracetamol das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz signifikant erhöhen kann, vor allem bei Patienten, die mehr als 1.000 mg täglich anwenden.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**Gelegentlich:** Fieber.
	Sehr selten: Erschöpfung und Unwohlsein.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**Gelegentlich:** Es wurde über postoperative Blutung nach Tonsillektomie berichtet.
Untersuchungen	**Häufig:** Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht und abnormale Leberfunktionswerte unter Paracetamol. Blutkreatinin erhöht und Blutharnstoff erhöht.
	Gelegentlich: Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin verringert und Thrombozytenzahl erhöht.
	Selten: erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut.

4.9 Überdosierung

Symptome

Paracetamol

Bei Überdosierung von Paracetamol kann es zu einer Leberschädigung bis hin zum Leberversagen kommen. Symptome einer Überdosierung von Paracetamol innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Abdominalschmerzen. Leberschädigung kann sich 12 bis 48 Stunden nach der Einnahme äußern. Es können Störungen des Glucosestoffwechsels und metabolische Azidose auftreten. Bei schwerer Vergiftung kann Leberinsuffizienz zu Enzephalopathie, Koma und Tod progredieren. Akute Niereninsuffizienz mit akuter tubulärer Nekrose kann sich ohne schwere Leberschädigung entwickeln. Es wurden Herzrhythmusstörungen berichtet. Eine Leberschädigung 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, Schwindel, Konvulsionen und selten Bewusstseinsverlust. Klinische Anzeichen, die infolge einer Überdosierung von Ibuprofen auftreten können, sind zentralnervöse Depression und Atemdepression.

Bei schwerwiegender Vergiftung kann sich eine metabolische Azidose entwickeln.

Längerer Gebrauch in höheren als den empfohlenen Dosen, oder Überdosierung, kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen.

Behandlung

Paracetamol

Eine sofortige Behandlung ist beim Management einer Überdosierung von Paracetamol entscheidend, auch wenn keine offenkundigen Symptome vorliegen, da Risiken einer Leberschädigung bestehen, die 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 angezeigt. Eine Magenspülung sollte in Erwägung gezogen werden. Zur Reversion der Leberschädigung sollte schnellstmöglich eine spezielle Therapie mit einem Antidot wie z. B. Acetylcystein (intravenös) oder Methionin (oral) eingeleitet werden.

Acetylcystein ist am wirksamsten, wenn es innerhalb von 8 Stunden nach Einnahme der Überdosis verabreicht wird, die Wirkung nimmt im Laufe von 8 bis 16 Stunden kontinuierlich ab. Bisher wurde generell angenommen, dass eine Einleitung der Behandlung später als 15 Stunden nach der Überdosis keinen Nutzen bringen und möglicherweise das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie erhöht. 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.

Eine Anfangsdosis von 150 mg/kg Acetylcystein in 200 ml 5%iger Glucose wird 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 sollte 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 eine Leberschadigung 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 sollte symptomatisch und supportiv erfolgen und die Freihaltung der Atemwege und Überwachung der Herz- und Vitalzeichen einschließen, bis sich der Zustand stabilisiert hat.
Eine Magenspülung wird nur innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme einer lebensbedrohlichen Dosis empfohlen. Da das Arzneimittel sauer ist und über den Urin ausgeschieden wird, ist es theoretisch vorteilhaft, ein Alkali zu verabreichen und Diurese auszulösen. Zusätzlich zu den supportiven Maßnahmen kann die orale Gabe von Aktivkohle helfen, die Absorption und Reabsorption 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 zwar noch 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 zeigten, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) 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, 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).

Klinische Studien

An den klinischen Studien mit Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung nahmen keine Patienten ab 65 Jahren teil, sodass nicht beurteilt werden konnte, ob diese auf die Behandlung anders ansprechen als jüngere Patienten.

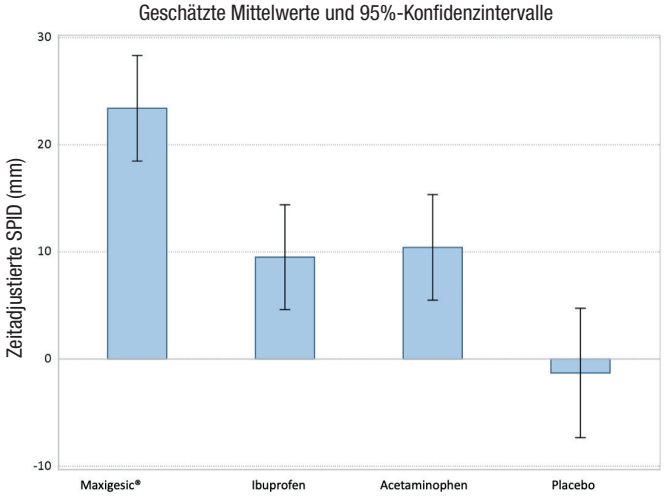
In einer Phase III-Wirksamkeitsstudie bei 276 Patienten mit leichten bis mäßig starken Schmerzen nach einer Bunionektomie-OP bewirkte Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung eine stärkere Schmerzlinderung als Placebo oder vergleichbare Dosen von Paracetamol oder Ibuprofen als Einzelsubstanzen.

Die Analyse der zeitadjustierten summierten Schmerzdifferenz (Summed Pain Intensity Difference; SPID) über 0-48 Stunden zeigte, dass Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung (Mittelwert = 23,41, SE = 2,50) eine effektivere

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 $SPID_{48}$ bis zur ersten Dosis der Bedarfsmedikation.



Hinweis: Acetaminophen = Paracetamol.

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

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

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

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 ($p < 0,001$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung wird als 15 minütige Infusion angewendet, und die Spitzenkonzentration der beiden Arzneimittel im Plasma wird am Ende der Infusion erreicht. Die beiden in Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung enthaltenen Wirkstoffe erreichen ihre Spitzenkonzentration im Plasma im gleichen Zeitrahmen und weisen eine ähnliche Halbwertszeit im Plasma auf (Paracetamol 2,39 ± 0,27 Stunden, Ibuprofen 1,88 ± 0,28 Stunden).

Die pharmakokinetischen Parameter von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung wurden in einer Studie mit 29 gesunden Probanden ermittelt und sind in Tabelle 2 (Seite 8) dargestellt.

Die pharmakokinetischen Parameter waren nach einer intravenös bzw. oral verabreichten Einzeldosis von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung ähnlich, mit Ausnahme der Cmax, die bei der intravenösen Formulierung doppelt so hoch ausfiel wie bei der oralen Formulierung und, wie erwartet, wurde auch die Tmax nach intravenöser Applikation wesentlich 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 besitzt bei ausbleibender Behandlung das Potential, schwere und sogar irreversible Leberschädigung zu 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 variiert von etwa 1 bis 3 Stunden.

Sowohl die inaktiven Metaboliten als auch eine geringe Menge an unverändertem Ibuprofen werden rasch und vollständig über die Nieren ausgeschieden, wobei 95 % der verabreichten Dosis nach Einnahme innerhalb von 4 Stunden 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 erhöhte die gemeinsame Anwendung von Paracetamol und Ibuprofen in einem Verhältnis, das dem in Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung entspricht (d. h. in einem Paracetamol-Ibuprofen-Verhältnis von 3,3 zu 1), und in Dosisstufen, die etwa denen entsprechen, die Patienten nach Anwendung von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung in der maximal empfohlenen Dosis erhalten würden, das Risko für gastrointestinale oder renale Toxizität nicht.

Der in einer Studie an männlichen Kaninchen zur Beurteilung von akuten lokalen Reizungen beobachtete Effekt von intravenösen oder perivenösen Einzeldosen von Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung zeigte, dass Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung über ein geringes Potenzial für eine lokale 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 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung gegenüber der alleinigen i.v.-Gabe von Paracetamol bzw. Ibuprofen keine zusätzliche Hämolyse, Ausflockung/Präzipitation von Plasmaproteinen oder Thrombozytenaggregation zu beobachten.

Ibuprofen

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien ergaben

keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf karzinogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte bei Kaninchen zu einer Hemmung der Ovulation und zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazentaschranke passiert. Für maternaltoxische Dosen wurde eine erhöhte Inzidenz von Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

Paracetamol

Paracetamol zeigte in hepatotoxischen Dosen bei Mäusen und Ratten ein genotoxisches und kanzerogenes Potenzial (Leber- und Blasentumoren). Allerdings wird angenommen, dass diese genotoxische und kanzerogene Aktivität mit Veränderungen im 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
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.)
Salzsäure 0,021% (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung 0,097% (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 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung steht in 100-ml-Durchstechflaschen aus klarem Typ-II-Glas zur Verfügung, verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Brombutylkautschuk und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium. Packungsgröße:
10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung ist vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen, sofern die Lösung und das Behältnis dies gestatten. Die Lösung sollte nicht verwendet werden, wenn sichtbar opake Partikel, Verfärbungen oder sonstige Fremdpartikel zu erkennen sind.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, sollte dieses Arzneimittel nicht mit Verdünnungsmitteln gemischt werden. Wenn für eine Einzeldosis weniger als eine volle Durchstechflasche benötigt wird, sollte die korrekte Menge infundiert und die restliche Lösung verworfen werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml Infusionslösung sollte nur bei einem einzigen Patienten bei ein und derselben Sitzung angewendet werden. Es enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel. Nicht verwendete Lösung sollte verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österreich

Mitvertreiber:
EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204270.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V 1.4