

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fibrex® Tabletten
300 mg/200 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 300 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.) und 200 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße bis nahezu weiße, biplane Tabletten mit Facettenrand und Prägung „F“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (ab 43 kg) bei akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen.

Bitte beachten Sie die Angaben für Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dieses Arzneimittel sollte in der niedrigsten schmerzkontrollierenden Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle.

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten.

Dieses Arzneimittel soll ohne Befragen des Arztes/Zahnarztes nicht länger als 3 Tage oder in höheren als den empfohlenen Dosen eingenommen werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz bzw. Gilbert-Meulengracht-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden (Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten

Wegen des Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) sollten ältere Menschen mit der niedrigsten Dosierung beginnen und besonders sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Fibrex Tabletten dürfen bei Kindern unter 12 Jahren bzw. unter 43 kg nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei fieberhaften Erkrankungen bitte **unbedingt** den Hinweis in Abschnitt 4.4 beachten.

Art der Anwendung

Fibrex Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen. Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR) mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde (z. B. Bronchospasmen, akute Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem)
- gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR
- aktive oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre oder -Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- hämorrhagische Diathese
- schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score C)
- schwere Niereninsuffizienz
- schwere Herzinsuffizienz
- Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche
- drittes Trimenon der Schwangerschaft
- Kinder unter 12 Jahren bzw. Anwender unter 43 kg

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig angewendete Arzneimittel keine Acetylsalicylsäure bzw. kein Paracetamol enthalten.

Die Anwendung von Fibrex Tabletten in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist in folgenden Fällen erforderlich

- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe
- Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasentypen), chronischen Atemwegserkrankungen (Notfallbereitschaft)
- gleichzeitige Therapie mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da Flüssigkeitseinlagerung, Bluthochdruck und Ödeme im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet wurden
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen): Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.
- Magen-/Zwölffingerdarm-Geschwür (peptische Ulzeration) oder -Blutung in der Vergangenheit
- leichte bis mäßig schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score A – B)
- leichte bis mäßig schwere Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- Gilbert-Meulengracht-Syndrom
- chronischer Alkoholmissbrauch
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus)
- hämolytische Anämie
- Glutathion-Mangel
- Dehydratation (z. B. nach Durchfällen, hohen Außentemperaturen, exzessiver körperlicher Belastung mit starkem Schwitzen)
- chronische Unterernährung
- Körpergewicht unter 50 kg
- ältere Patienten
- Hyperurikämie: Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Dies kann unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Gastrointestinale Wirkungen

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

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, An-

Körpergewicht/ Alter	Einzel-dosis	Maximale Tagesdosis (24 Stunden)
ab 43 kg. Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	1 Tablette (entsprechend 300 mg Acetylsalicylsäure und 200 mg Paracetamol)	bis zu 4 Tabletten (entsprechend 1200 mg Acetylsalicylsäure und 800 mg Paracetamol)

tikoagulanzen, wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer, wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Fibrex Tabletten zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten, verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es gibt zu wenige Daten um ein solches Risiko für Acetylsalicylsäure auszuschließen, wenn diese in einer täglichen Dosis von 0,5 g – 3 g gegeben wird.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sind Fibrex Tabletten **sofort** abzusetzen.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Flucloxacillin

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (englisch: high anion gap metabolic acidosis [HAGMA]) besteht. Patienten mit hohem Risiko für HAGMA sind insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, insbesondere wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Kontrolle

von 5-Oxoprolin im Urin, empfohlen, um das Auftreten von Störungen des Säure-Basen-Haushalts, nämlich HAGMA, festzustellen.

Sonstige Hinweise

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, muss der Arzt konsultiert werden.

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur 3 Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis, das bedeutet auch die einmalige Einnahme der Tagesgesamtosis, kann zu schweren Leberschäden führen. In solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

Bei längerem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiederverwendung von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

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

Durch die fiebersenkende Wirkung kann eine Besserung der Erkrankung vorgetäuscht werden. Gegebenenfalls ist ärztlicher Rat einzuholen.

Die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Personen, die durch Krankheit oder berufliche Exposition oder aufgrund familiärer Disposition eine Schädigung der Niere erlitten haben, insbesondere auch bei wiederholtem Auftreten von Infektionen und Entzündungen der Niere und der ableitenden Harnwege, sollten dieses Arzneimittel nicht oder nur in Einzelfällen einnehmen. Die Langzeitanwendung der fixen Kombination kann bei gleichzeitiger Exposition mit nephrotoxischen Substanzen, vorbestehender Nierenschädigung, genetischer Disposition oder Syndromen, die zu einer Nierenschädigung disponieren, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine Analgetika-Nephropathie führen.

Die häufigere Einnahme sollte ebenfalls vermieden werden bei Diabetes mellitus, Rheumatherapie, chronisch zu niedrigem Blutdruck und Traumen.

Siehe Abschnitt 4.6 bezüglich weiblicher Fertilität.

Kinder und Jugendliche

Fibrex Tabletten dürfen nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren (unter 43 kg) angewendet werden.

Fibrex Tabletten sollen bei Kindern und Jugendlichen über 12 Jahren mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit, sein, die unbedingt **sofortiger** ärztlicher Behandlung bedarf.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Acetylsalicylsäureanteil von Fibrex Tabletten verstärkt die Wirkung folgender Arzneimittel bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko

- Methotrexat (darüber hinaus ist ab 15 mg Methotrexat pro Woche die gemeinsame Gabe kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3)
- Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Heparin, Cumarin): erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung)
- Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolyse-Therapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen aufmerksam geachtet werden.
- Inhibitoren der Thrombozytenaggregation bzw. der Hämostase, wie niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Tag), Ticlopidin, Clopidogrel, andere NSAR, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und systemische Glukokortikoide: Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Nephrotoxische Substanzen: Die gleichzeitige Exposition mit Arzneimitteln, die potenziell nephrotoxische Wirkungen haben (z. B. Tacrolimus, Tenofovir), kann zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine Analgetika-Nephropathie führen.
- Digoxin und Lithium
- Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe): Der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Valproinsäure

Der Acetylsalicylsäureanteil von Fibrex Tabletten vermindert die Wirkung folgender Arzneimittel

- Diuretika
- ACE-Hemmer
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron)

Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol mit folgenden Arzneimitteln erfordert Vorsichtsmaßnahmen

- Induktoren von Leberenzymen/hepatotoxische Substanzen: Bei gleichzeitiger Anwendung solcher Arzneimittel, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol



Leberschäden hervorgerufen werden (siehe auch Abschnitt 4.9).

- Zidovudin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.
- Flucloxacillin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).
- Antikoagulanzen: Die wiederholte Anwendung von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzen, insbesondere Warfarin. Daher sollte die langfristige Anwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungstendenz.
- Probenecid: Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.
- Arzneimittel mit Wirkung auf die Magenentleerung: Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid und Domperidon, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.
- Colestyramin: Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Alkohol: Bei Alkoholmissbrauch können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden (siehe auch Abschnitt 4.9).
- Auswirkungen auf Laborwerte: Die Anwendung von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Acetylsalicylsäure

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin.

Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandin-Synthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryonaler/fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandin-Synthesehemmer erhielten.

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

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandin-Synthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörungen, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten können
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher sind Fibrex Tabletten während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Paracetamol

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft noch auf eine Fehlbildungen verursachende oder fetale/neonatale Toxizität von Paracetamol hin.

Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf.

Fixe Kombination

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons sollten Fibrex Tabletten nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls klinisch erforderlich, sollten sie jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden. Wegen des Acetylsalicylsäureanteils sind Fibrex Tabletten während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Acetylsalicylsäure und deren Abbauprodukte sowie Paracetamol gehen in die Muttermilch über. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol und Acetylsalicylsäure sind bisher nicht bekannt geworden.

Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte abgestellt werden.

Fertilität

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

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

Fibrex Tabletten haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1 000 bis < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10 000
<i>Häufigkeit nicht bekannt:</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Acetylsalicylsäure

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis)

beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem entzündungshemmenden Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von Fibrex Tabletten Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Blutungen, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen, mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen, wie z. B. intrazerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen berichtet worden, die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Hautreaktionen

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, wie schwere Hautreaktionen (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme), eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischer Schock, Angioödem, vor allem bei Asthmatikern

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie; verminderte Harnsäureausscheidung durch Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung (bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen).

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindel und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe auch Abschnitt 4.9).

Herzerkrankungen

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden, wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauch-

schmerzen und Durchfälle, sowie geringfügige Blutverluste aus dem Magen-Darm-Bereich (Mikroblutungen)

Selten: Magen-Darmblutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können; Magen-Darmgeschwüre, die sehr selten zur Perforation führen können

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhungen der Leberwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen, wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen

Paracetamol

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes, wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zu einem anaphylaktischen Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Bronchospasmus bei prädisponierten Personen (Analgetika-Asthma)

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und Fällen von schweren Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem)

Hinweis

Der Patient ist anzuhalten, bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, insbesondere bei einer allergischen Schockreaktion, das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

Fixe Kombination

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch die fixe Kombination Umfang und Art der Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen verstärkt oder im Spektrum erweitert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Die Symptome und die Therapie einer Überdosierung von Fibrex Tabletten setzen sich aus den Symptomen und Therapiemöglichkeiten der Intoxikation mit den Einzelstoffen zusammen.

Symptome

Acetylsalicylsäure

Eine akute Vergiftung mit tödlichem Ausgang kann beim Erwachsenen ab einer einmaligen Dosis von 10 g, bei Kindern ab 3 g Acetylsalicylsäure eintreten. Der Tod tritt in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Plasmakonzentrationen ab 300 – 350 µg Salicylsäure/ml können toxische Symptome, Konzentrationen ab etwa (400 –) 500 µg/ml komatös-letale Zustände bewirken.

Mäßige Intoxikation: Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung abgestellt werden.

Schwere Intoxikation: Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie

Paracetamol

In der Regel treten folgende Symptome einer Überdosierung mit Paracetamol innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen.

Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit

einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.

Auch wenn keine schweren Leberschäden vorliegen, kann es zu akutem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose kommen. Zu anderen, leberunabhängigen Symptomen, die nach einer Überdosierung mit Paracetamol beobachtet wurden, zählen Myokardanomalien und Pankreatitis.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

- Sofortige Einweisung in die Fachabteilung des Krankenhauses
- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle
- Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts
- Alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5 – 8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) bei Erwachsenen bzw. > 300 mg/l (2,2 mmol/l) bei Kindern
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten
- Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. Acetylcystein, sinnvoll. Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Anwendung.
- Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden.
- Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika – Salicylsäure und Derivate bzw. Anilide;
ATC-Code: N02BA51 bzw. N02BE51

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclooxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,5 und 1,0 g wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur, wie z. B. bei Erkältung oder Grippe, zur Temperatursenkung und zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen.

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans angewendet. Dafür

werden generell hohe Dosierungen von 4 bis 8 g pro Tag auf mehrere Einzeldosen verteilt benutzt.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten blockiert. Dafür werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

Paracetamol

Der analgetische und antipyretische Wirkmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der zerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Fixe Kombination

Acetylsalicylsäure und Paracetamol zeigen etwa gleiche Wirkdauer und verschiedene, sich ergänzende Wirkmechanismen.

In verschiedenen Tiermodellen ist eine additive Wirkung für Analgesie und bei Hyperthermie belegt. In einer humanpharmakologischen Untersuchung konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung bestätigt werden. Ob beim Menschen durch die fixe Kombination eine gegenüber equipotenten Mengen der Einzelsubstanzen gesteigerte Wirksamkeit (relative oder maximale Wirkungsstärke) gegeben ist, lässt sich aufgrund einer zu kleinen Zahl klinischer Untersuchungen zur Wirksamkeit nicht entscheiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Während und nach der Resorption wird Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach 10 bis 20 Minuten beziehungsweise 0,3 bis 2 Stunden erreicht.

Verteilung

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt.

Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Biotransformation

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert. Die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentsisinsäure und Gentsursäure.

Elimination

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die

Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 bis 3 Stunden, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 Stunden beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

Paracetamol

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering.

Biotransformation

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten *N*-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise rasch durch Glutathion entgiftet und durch Cystein und Mercaptursäure gebunden wird. Im Falle einer massiven Intoxikation ist die Menge dieser toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. 90 % der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 %) und Sulfatkonjugate (20 bis 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4 bis 6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Fixe Kombination

Acetylsalicylsäure und Paracetamol zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination.

Eine relevante gegenseitige Beeinflussung der Kombinationspartner in Bezug auf die pharma-

kokinetischen Kenndaten ist nach bisheriger Beobachtung nicht gegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

In tierexperimentellen Untersuchungen traten, neben den bereits unter Abschnitt 4.8 beschriebenen Effekten, Nierenschäden nach Verabreichung hoher Acetylsalicylsäuredosen auf.

In Tierversuchen zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Anwendung Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen angewendet werden.

Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse kann eine Verstärkung der gastrointestinalen Reizwirkung der Kombination gegenüber den Einzelsubstanzen nicht ausgeschlossen werden.

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich *in vitro* und *in vivo* bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Gleiches gilt für Untersuchungen zur Kanzerogenität.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nicht-toxischen Dosisbereich.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf relevante tumorogene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol.

Reproduktionstoxizität

Acetylsalicylsäure und Paracetamol passieren die Plazenta.

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt (z. B. kardiale oder skelettale Missbildungen, Bauchwanddefekte). Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei den Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

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

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine

Hinweise auf Fruchtschädigungen durch Paracetamol.

Zu Erfahrungen am Menschen und Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Fixe Kombination

Langzeituntersuchungen mit der Kombination der Stoffe wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Vorverkleisterte Maisstärke
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus weißer COC-Folie, versiegelt mit weicher Aluminiumfolie mit randoffener Kreuzperforation (kindergesicherte Verpackung)

Originalpackung mit 20 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707 - 2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3000936.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig