

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thomapyrin - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 250 mg Acetylsalicylsäure (ASS), 200 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 16 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Runde, weiße Tabletten mit abgeschrägten Kanten, in die auf einer Seite eine Bruchrille und auf der anderen Seite „THOMAPYRIN“ eingepreßt sind.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von

- Kopfschmerzen (insbesondere Spannungskopfschmerzen) und Migräneanfällen mit und ohne Aura
- leichten bis mittelstarken Schmerzen wie z. B. Zahnschmerzen, Regelschmerzen; sowie zur Linderung von Schmerzen und Senkung von Fieber bei Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten.

Thomapyrin wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Mögliche unerwünschte Wirkungen können dadurch minimiert werden, dass die kleinste noch wirksame Dosis für die kürzeste notwendige Dauer verabreicht wird.

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren:

1-2 Tabletten bis zu 3 x täglich, eine Tagesdosis von 6 Tabletten (entsprechend 1,5 g Acetylsalicylsäure, 1,2 g Paracetamol und 300 mg Coffein) soll nicht überschritten werden.

Jugendliche von 12 bis 14 Jahren und 30 kg KG:

½-1 Tablette bis zu 3 x täglich, eine Tagesdosis von 3 Tabletten (entsprechend 750 mg Acetylsalicylsäure, 600 mg Paracetamol und 150 mg Coffein) soll nicht überschritten werden.

Der Abstand zwischen den einzelnen Einnahmen soll mindestens 4 Stunden betragen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen (ab 65 Jahren)

Bei älteren Personen ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Personen die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden.

Kinder unter 12 Jahren

Thomapyrin ist kontraindiziert bei Kindern unter 12 Jahren

Leberfunktionsstörungen

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; es wird empfohlen, das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Thomapyrin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; es wird empfohlen, das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist Thomapyrin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Mit reichlich Flüssigkeit einnehmen oder die Tabletten in Flüssigkeit zerfallen lassen und reichlich Flüssigkeit nachtrinken.

Dauer der Anwendung

Thomapyrin darf bei Schmerzen nicht länger als 3-4 Tage (maximal 10 Tage) und bei Fieber nicht länger als 3 Tage ohne ärztliche Anordnung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3. Gegenanzeigen

Thomapyrin darf nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein, andere Salicylate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- von Patienten, die nach der Anwendung von Salicylaten oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) Symptome wie Asthma, Rhinitis, Angioödeme oder Urtikaria entwickelten;
- bei bestehenden Magen- oder Duodenalulzera;
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren;
- bei bestehenden oder rezidivierenden (mehr als einmal) gastrointestinalen Ereignissen wie Ulcus, Blutung oder Perforation und Duodenalgeschwür;
- bei Patienten mit Blutungsstörungen (Hämophilie, Metrorrhagie oder Menorrhagie);
- bei starken Blutungen oder Blutungsrisiko (z. B. vor chirurgischen Eingriffen – der thrombozytenaggregationshemmende Effekt ist zu beachten, siehe Abschnitt 4.4);
- bei schwerer Herzinsuffizienz;
- bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C);
- bei übermäßigem bzw. chronischem Alkoholenuss;
- bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min);
- bei Methotrexat-Behandlung mit einer Dosierung von 15 mg pro Woche oder mehr (siehe Abschnitt 4.5);
- in Kombination mit oralen Antikoagulantien, wenn Thomapyrin (Acetylsalicylsäure) hochdosiert verwendet wird (siehe Abschnitt 4.5);
- bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel (siehe Abschnitt 4.4);
- im letzten Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- von Kindern oder Jugendlichen mit Windpocken oder grippeähnlichen Erkrankungen wegen des Risikos der Entwicklung eines Reye-Syndroms (siehe Abschnitt 4.4);
- von Kindern unter 12 Jahren.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thomapyrin darf nur nach ärztlicher Verschreibung eingenommen werden - eine engmaschige Überwachung der Anwendung ist angezeigt

- bei chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden
- bei Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis und Nasenpolypen, chronischen Atemwegserkrankungen sowie bei Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber). Bei manchen Patienten kann das Auftreten von Asthmaanfällen auf eine Allergie gegen Acetylsalicylsäure oder andere NSAR zurückzuführen sein; in diesem Fall ist die Anwendung von Thomapyrin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- bei Überempfindlichkeit gegen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (siehe Abschnitt 4.3)

- bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, systemisch wirkendem Heparin, Thrombolytika, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Herzinsuffizienz und/oder Bluthochdruck; in Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylsalicylsäure wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet
- bei Hypotonie
- bei leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (z. B. Zustand nach Hepatitis; Child-Pugh A/B)
- bei leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion oder Nierenschäden durch Vorerkrankungen
- bei Gilbert-Syndrom
- bei Diabetes mellitus
- bei Mangelernährung und Dehydratation (aufgrund der eingeschränkten Gluthathionreserve)
- bei chronischem Alkoholkonsum, auch bei kürzlich begonnenem Entzug
- vor chirurgischen Eingriffen (der thrombozytenaggregationshemmende Effekt ist zu beachten, siehe unten)

Risikosituationen

Während der Behandlung können zu jeder Zeit gastrointestinale Blutungen und/oder Ulzera/Perforationen, auch mit letalem Ausgang – mit oder ohne warnende Symptome oder schwere gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese – auftreten. Das relative Risiko ist höher bei älteren Personen, Personen mit niedrigem Körpergewicht und bei Patienten, die mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sind darauf hinzuweisen, dass beim Auftreten unüblicher gastrointestinaler Beschwerden (wie Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis) - insbesondere nach Behandlungsbeginn - sofort ein Arzt aufzusuchen ist. **Bei Auftreten gastrointestinaler Blutungen oder Ulzera muss die Behandlung sofort abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).**

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine Behandlung in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Thomapyrin darf bei Schmerzen nicht länger als 3-4 Tage (maximal 10 Tage) und bei Fieber nicht länger als 3 Tage ohne ärztliche Anordnung eingenommen werden. Wenn Schmerzen oder Fieber während dieser Zeit bestehen bleiben oder sich sogar verschlimmern, wenn neue Symptome auftreten (z. B. Rötung bzw. Schwellung), ist ein Arzt aufzusuchen, da dies Zeichen einer schweren Erkrankung sein kann. Die Patienten sind entsprechend zu informieren.

Da Acetylsalicylsäure bereits in sehr niedrigen Dosierungen und mehrere Tage lang anhaltend die Thrombozytenaggregation hemmt, müssen die Patienten gegebenenfalls auf das erhöhte Blutungsrisiko bei chirurgischen Eingriffen hingewiesen werden, welches selbst bei geringfügigen chirurgischen Eingriffen (z. B. Zahnextraktion) besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) können auftreten. Die Behandlung muss beim ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen werden.

Um die Gefahr einer Überdosierung zu vermeiden, sollte Thomapyrin nicht bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Paracetamol oder Acetylsalicylsäure beinhalten, angewendet werden.

Hepatotoxizität kann bei Paracetamol sogar unter Einhaltung der therapeutischen Dosen bzw. Kurzzeitanwendung und bei Patienten ohne Vorerkrankungen der Leber auftreten (siehe Abschnitt 4.9). Der übermäßige Konsum von Coffein (z.B. Kaffee, Tee oder andere coffeinhaltige Getränke) sollte während der Einnahme des Arzneimittels vermieden werden.

Risikopatienten

In bestimmten Fällen von schwerem Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel lösten hohe Dosen von Acetylsalicylsäure eine Hämolyse aus (siehe Abschnitt 4.3).

Acetylsalicylsäure kann die Ausscheidung von Harnsäure verringern und bei empfänglichen Patienten einen Gichtanfall auslösen.

Bei Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen darf Acetylsalicylsäure ausschließlich nach ärztlicher Anweisung – und nur, wenn andere Maßnahmen keine Wirkung zeigen – angewendet werden. Bei diesen Patienten besteht das Risiko für die Entwicklung des sehr seltenen, jedoch **lebensbedrohlichen** Reye-Syndroms (siehe Abschnitt 4.3). Auch bei Erwachsenen wurden Fälle von Reye-Syndrom berichtet. Es ist charakterisiert durch eine nichtinfektiöse Enzephalopathie und Lebersversagen und tritt typischerweise nach dem Abklingen der akuten Anzeichen einer fieberhaften Erkrankung (insbesondere bei Windpocken und Grippe) auf. Die klinischen Symptome des Reye-Syndroms sind lang andauerndes, profuses Erbrechen, Kopfschmerzen und Einschränkung des Bewusstseins. Bei diesen Symptomen ist die weitere Anwendung von Thomapyrin sofort abzubrechen - eine sofortige ärztliche Hilfe ist erforderlich.

Es wird daher auch empfohlen, in den ersten 6 Wochen nach einer Varizellenimpfung (Lebendimpfstoff) die Anwendung von Salicylaten zu vermeiden.

Thomapyrin ist nicht geeignet für Personen mit einem Körpergewicht unter 30 kg.

Folgen längerer Anwendung

Bei längerer Anwendung von Analgetika – vor allem in hoher Dosierung – können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Ein abruptes Absetzen von Analgetika nach langfristiger Anwendung hoher Dosen kann ein Entzugssyndrom auslösen (z. B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität), das typischerweise nach einigen Tagen abklingt. Eine erneute Einnahme von Analgetika darf nur nach entsprechender Anordnung des Arztes und nach Abklingen der Entzugserscheinungen erfolgen.

Eine gewohnheitsmäßige Langzeitanwendung von Analgetika kann zu dauerhafter Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen.

Weitere Warnhinweise

Die schmerzstillende Wirkung kann die Symptome einer Begleiterkrankung verschleiern. Bei Anzeichen einer Sekundärinfektion (z. B. Rötung, Schwellung) oder Anhalten der Symptome (wie Schmerzen oder Fieber) über mehr als drei Tage, muss ärztlicher Rat eingeholt werden.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Unter der Einnahme von Paracetamol wurden lebensbedrohliche Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen untersucht werden. Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen eines SJS oder einer TEN (z.B. fortschreitende Hautausschläge, oft verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautschädigung) ist die Behandlung unverzüglich zu beenden und ärztlicher Rat einzuholen.

Thomapyrin bzw. NSAR im Allgemeinen können die Wirkung eines Intrauterinpeppers abschwächen; eine Wirkung, die vermutlich auf ihrem entzündungshemmenden Effekt beruht.

Bei Anwendung von Thomapyrin können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Je nach Dauer der Behandlung sind Kontrollen (z. B. Leberfunktion, Nierenfunktion, Blutbild, Blutgerinnung) angezeigt (siehe Abschnitt 4.5).

Thomapyrin kann in höheren Dosierungen verschiedene klinisch-chemische Bestimmungsmethoden bzw. deren Ergebnisse beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt

oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Thomapyrin bzw. Acetylsalicylsäure bei einer täglichen Dosis von nicht mehr als 3 g auszuschließen.

Aufgrund des erhöhten Risikos einer metabolischen Azidose mit großer Anionenlücke ist Vorsicht geboten, wenn Paracetamol und Flucloxacillin gleichzeitig eingenommen werden; dies gilt insbesondere für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Sepsis, Mangelernährung und anderen Ursachen für einen Glutathion-Mangel (z. B. chronischer Alkoholismus) sowie für Patienten, die Tageshöchstdosen von Paracetamol einnehmen. Engmaschige Überwachung einschließlich Messung von 5-Oxoprolin im Urin wird empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Eine Thomapyrin - Tablette enthält 16 mg Lactose-Monohydrat (entspricht 96 mg Lactose-Monohydrat bei Einnahme von 6 Tabletten). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Thomapyrin - Tabletten sind für Diabetiker geeignet (1 Tablette enthält 0,094 g Kohlenhydrate entsprechend 0,008 Broteinheiten [BE]).

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure

<i>Kombination von Acetylsalicylsäure mit:</i>	<i>Mögliche Reaktionen:</i>
NSAR (einschließlich COX-2 selektiver Inhibitoren)	wechselseitige Verminderung der Serumkonzentrationen bei additivem Risiko einer gastrointestinalen Schädigung – diese Kombination wird nicht empfohlen, wenn erforderlich muss die Fachinformation der verwendeten NSAR beachtet werden
Herzglykoside	Erhöhung von deren Blutspiegel – eine entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Sulfonamide	Verstärkung der Wirkung und der Nebenwirkungen
Kortikosteroide	Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzera oder Blutung
Trijodthyronin	durch Acetylsalicylsäure kann die Resorption von Schilddrüsenhormonen gehemmt werden
Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) – die Kontrolle des Gerinnungsstatus wird empfohlen
Antikoagulanzen	Acetylsalicylsäure kann die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken; erhöhtes Blutungsrisiko möglich (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) – die Kontrolle des Gerinnungsstatus wird empfohlen. Die hochdosierte Anwendung von Thomapyrin (Acetylsalicylsäure) in Kombination mit oralen Antikoagulanzen ist <i>kontraindiziert</i> . Das Blutungsrisiko wird erhöht, zudem kommt es zur Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut und Verdrängung von oralen Antikoagulantien aus ihrer Plasmaproteinbindung (siehe Abschnitt 4.3)
Thrombolytika, Streptokinase, parenterale Heparine	erhöhtes Blutungsrisiko (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)

Valproinsäure	Acetylsalicylsäure kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Valproinsäure führen und in der Folge die Toxizität dieser Substanz verstärken
selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel – eine Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Pentoxifyllin	Erhöhtes Blutungsrisiko – verstärkte klinische Überwachung und häufigere Kontrollen der Blutungszeit werden empfohlen
Tetrazykline	Bei gleichzeitiger Einnahme von Tetrazyklinen kann es zur Bildung nichtresorbierbarer Komplexe kommen. Daher soll zwischen der Anwendung beider Substanzgruppen (Acetylsalicylsäure und Tetrazykline) ein Zeitraum von mindestens 1 bis 3 Stunden liegen
Urikosurika	Wirkungsverminderung
Furosemid und andere Schleifendiuretika	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung – Blutdruckkontrollen werden empfohlen
Aldosteronantagonisten	Wirkungsverminderung
Antihypertensiva	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung – Blutdruckkontrollen werden empfohlen
Spironolacton	natriuretische Wirkung wird vermindert
Methotrexat	Acetylsalicylsäure kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und in der Folge die Toxizität dieser Substanz verstärken. Die kombinierte Anwendung ist zu vermeiden, wenn erforderlich ist eine strikte Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion empfohlen. Die kombinierte Anwendung bei einer Dosierung von Methotrexat von 15 mg oder mehr pro Woche ist <i>kontraindiziert</i> (siehe Abschnitt 4.3)
orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich – vermehrte Blutzuckerkontrollen werden empfohlen
ACE-Hemmer	verminderte glomeruläre Filtration durch Hemmung der vasodilatatorischen Prostaglandine; auf ausreichende Hydrierung ist zu achten
Lokal wirksame Magen-Darm-Präparate (Magnesium-, Aluminium- und Kalziumsalze, -oxide und -hydroxide)	erhöhte renale Ausscheidung von Salicylaten durch Alkalisierung des Urins
Alkohol	erhöhte Gefahr des Auftretens und der Verstärkung von gastrointestinalen Blutungen – diese Kombination soll vermieden werden

Paracetamol

<i>Kombination von Paracetamol mit:</i>	<i>Mögliche Reaktionen:</i>
---	-----------------------------

Leberenzyminduktoren wie beispielsweise bestimmte Antiepileptika (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Topiramate), Glutethimid, Carbamazepin, und andere potenziell lebertoxische Substanzen (z. B. Rifampicin) und Alkohol	Erhöhung der Lebertoxizität von Paracetamol; Leberschäden bereits durch sonst untoxische Dosen möglich
Chloramphenicol	erhöhte Toxizität des Chloramphenicols durch verzögerte Ausscheidung
Antikoagulanzen (Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten)	Paracetamol kann das Blutungsrisiko bei Patienten, die mit Warfarin und anderen Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, erhöhen. Patienten, die gleichzeitig Vitamin-K-Antagonisten und Paracetamol erhalten, sollten in Hinblick auf eine ausreichende Gerinnung und auf Blutungskomplikationen überwacht werden.
Zidovudin	erhöhtes Neutropenie-Risiko – diese Kombination sollte nur auf ärztlichen Rat erfolgen
Probenecid und Salicylamide	erhöhte Toxizität von Paracetamol durch verzögerte Ausscheidung, bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Dosis verringert werden
Colestyramin	verminderte Absorption von Paracetamol
Arzneimittel, die die Magenentleerung beschleunigen (z. B. Metoclopramid, Domperidon)	Erhöhung der Resorptionsrate von Paracetamol, dadurch beschleunigter Wirkeintritt
Arzneimittel, die die Magenentleerung verlangsamen	Verminderung der Resorptionsrate von Paracetamol, dadurch verzögerter Wirkeintritt.
Alkohol	erhöhtes Risiko einer Leberschädigung
Flucloxacillin	Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Paracetamol und Flucloxacillin, da die gleichzeitige Einnahme zu einer metabolischen Azidose mit großer Anionenlücke führen kann, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Coffein

<i>Kombination von Coffein mit:</i>	<i>Mögliche Reaktionen:</i>
Sedativ wirkende Arzneimittel	verminderte Sedierung
Sympathomimetika oder Thyroxin	Verstärkung der tachykarden Wirkung
Theophyllin	Verzögerung der Ausscheidung von Theophyllin
Chinolone	Verzögerung der Ausscheidung von Coffein
orale Kontrazeptiva, Cimetidin, Fluvoxamin oder Disulfiram	Verzögerter Abbau des Coffeins in der Leber
Nikotin (Rauchen oder Nikotinersatztherapie) oder Barbiturate	Steigerung des Coffein-Metabolismus in der Leber

Es gibt keine Evidenz, dass ein mögliches Abhängigkeitspotential von Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol durch Coffein erhöht wird.

Interaktion mit Labortests

Acetylsalicylsäure kann in höheren Dosierungen verschiedene klinisch-chemische Bestimmungsmethoden bzw. deren Ergebnisse beeinflussen.

Die Einnahme von Paracetamol kann die Bestimmung der Harnsäurewerte mittels Phosphorwolframsäure und der Blutglukosewerte mittels Glukoseoxidase-Peroxidase beeinträchtigen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Prostaglandinsynthesehemmung durch Acetylsalicylsäure kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fötale Entwicklung nachteilig beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien lassen ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt, von Herzmissbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der frühen Schwangerschaft annehmen. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung war von weniger als 1 % auf bis etwa 1,5 % erhöht. Es wird eine Erhöhung des Risikos mit der Dosis und der Therapiedauer angenommen. Präklinische Studien zeigten eine Zunahme des Fruchtverlustes vor und nach Implantation und der embryonalen/fötalen Letalität nach Verabreichung von Prostaglandinsynthesehemmern. Darüber hinaus wurde über ein vermehrtes Auftreten verschiedener – einschließlich kardiovaskulärer – Missbildungen berichtet, wenn während der organogenetischen Periode ein Prostaglandinsynthesehemmer verabreicht wurde.

Erstes und zweites Schwangerschaftsdrittel

Wenn nicht unbedingt notwendig, soll Thomapyrin während des ersten und zweiten Trimenons nicht angewendet werden. Bei Anwendung von Thomapyrin bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch oder während des ersten und zweiten Trimenons soll die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Drittes Schwangerschaftsdrittel

Während des dritten Trimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer folgende Auswirkungen haben:

auf den Fötus:

- toxische kardiopulmonale Wirkungen (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung bis zu einer Niereninsuffizienz mit Oligohydramnie

auf Mutter und Kind:

- am Ende der Schwangerschaft mögliche Verlängerung der Blutungszeit;
- Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung kann bereits bei sehr niedrigen Dosen auftreten.
- Verzögerung oder Verlängerung des Geburtsvorgangs durch Abschwächung der Uteruskontraktilität

Im letzten Trimenon ist Thomapyrin daher kontraindiziert.

Eine länger dauernde Einnahme von hohen Coffein-Dosen kann bei Schwangeren zu Fehl- und Frühgeburten führen.

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

Stillzeit

Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein treten in die Muttermilch über. Das Risiko einer Thrombozytenaggregationshemmung beim Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Coffein, das über die Muttermilch aufgenommen wird, kann das Allgemeinbefinden und Verhalten des Säuglings beeinflussen. Kurzzeitige Anwendung von Thomapyrin in der empfohlenen Dosierung erfordert in der Regel keine Unterbrechung des Stillens. Thomapyrin soll während der Stillzeit nicht über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosen eingenommen werden.

Während der Stillzeit soll Thomapyrin nur unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

Fertilität

Es gibt Hinweise darauf, dass Arzneimittel, welche die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität durch einen Effekt auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist reversibel nach Abbruch der Behandlung.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten müssen jedoch darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung mit Thomapyrin Nebenwirkungen wie Schwindel oder Vertigo auftreten können. Beim Auftreten von solchen Nebenwirkungen sollten Patienten Tätigkeiten, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen), unterlassen.

4.8. Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Aus placebokontrollierten klinischen Kopfschmerz-Studien, bei denen insgesamt 1.143 Patienten mit einer fixen Dosiskombination von Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein behandelt wurden, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen

Selten: Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: abdominaler Schmerz, Dyspepsie, Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen

Selten: Diarrhoe, Ösophagitis

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Nervosität, Schwindel

Selten: Unruhe, Müdigkeit, Tremor; Hyperhidrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautstörungen (siehe auch nachfolgende Angaben zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, die für die Einzelsubstanzen bekannt sind)

Für die einzelnen Wirkstoffe von Thomapyrin werden im Folgenden weitere bekannte Nebenwirkungen angeführt, die in den obengenannten Studien nicht beobachtet wurden.

Acetylsalicylsäure

Die Liste der Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure erstreckt sich auch auf Beobachtungen von Patienten mit rheumatischen Beschwerden, die über einen langen Zeitraum mit hohen Dosen behandelt wurden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, aplastische Anämie, Panzytopenie

Nicht bekannt: schwerwiegende Blutungen, z. B. zerebrale Blutungen, die im Einzelfall auch lebensbedrohlich sein können, insbesondere bei Patienten mit unkontrollierter

Hypertonie und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Blutungen, z. B. Epistaxis, Zahnfleischbluten (das Blutungsrisiko kann wegen der gerinnungshemmenden Wirkung, die auch nach Beendigung der Therapie für einige Tage (bis zu 8 Tage) andauert, erhöht sein);

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Urtikaria)

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock, Angioödem, Bronchospasmen, Hypotonie, Dyspnoe)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Verwirrung, Unruhe, Nervosität, Desorientierung

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Einschränkung des Hörvermögens, Tinnitus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Sodbrennen

Selten: gastrointestinale Blutungen, die bei Anwendung über einen längeren Zeitraum zur Eisenmangelanämie führen können (siehe Abschnitt 4.4), gastrointestinale Ulzera

Sehr selten: gastrointestinale Perforation

Nicht bekannt: erosive Gastritis, epigastrische Beschwerden

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung der Transaminase-Werte, abnorme Leberfunktion

Akute, reversible hepatotoxische Episoden wurden berichtet, insbesondere bei Patienten mit juveniler Arthritis, rheumatischem Fieber, systemischem Lupus erythematodes und Leberschädigung in der Anamnese (Bei diesen Patienten sollten Leberfunktionskontrollen durchgeführt werden)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme), Purpura, Vaskulitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Einschränkung der Nierenfunktion

Sehr selten: akutes Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Reye Syndrom

Nicht bekannt: Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet

Die Anwendung von Acetylsalicylsäure kann gastrointestinale Beschwerden verursachen, die zu schwerwiegenden gastrointestinalen Blutungen führen können (siehe oben). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen steigt bei Verabreichung höherer Dosen, obwohl sie auch bei Anwendung niedrigerer Dosen auftreten können.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

Paracetamol

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Sehr selten: Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Panzytopenie und Agranulozytose
Nicht bekannt: Hämolytische Anämie insbesondere bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase-Mangel

Erkrankungen des Immunsystems

- Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem, Dyspnoe)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Sehr selten: Hypoglykämie
Nicht bekannt: Metabolische (Pyroglutaminsäure) Azidose bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Glutathionmangel.

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Nervosität, Unruhe, Kopfschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Sehr selten: Bronchospasmen (häufiger bei Personen mit Allergie gegen NSAR)

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich: Cholestase
Selten: Erhöhung der Transaminase-Werte
Nicht bekannt: zytolytische Hepatitis, die zu einem akuten Leberversagen führen kann

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Gelegentlich: fixes Arzneimittelexanthem
Sehr selten: Erythem, Urtikaria, Ausschlag, schwerwiegende Hautreaktionen (wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP))

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Selten: Einschränkung der Nierenfunktion
Sehr selten: akutes Nierenversagen

Coffein

Die Nebenwirkungen von Coffein sind dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich. Sie hängen von der individuellen Empfindlichkeit gegenüber Coffein und vom täglichen Konsum coffeinhaltiger Getränke ab.

Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung sind Nebenwirkungen selten, jedoch kann es bei Einnahme in den Abendstunden zu Einschlafstörungen kommen. Bei zusätzlichem Coffeinkonsum (z. B. durch Getränke) sind verstärkte Nebenwirkungen durch Coffein möglich; der Coffeingehalt einer Tablette Thomapyrin entspricht ungefähr einer halben Tasse Filterkaffee.

Coffein ist ein ZNS-Stimulans und kann in höherer Dosierung Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Tremor, Schwindel, Angst, Sehstörungen, Hörstörungen, gastrointestinale Beschwerden (Mundtrockenheit, verstärkter Durst, Appetitminderung, Heißhunger, Magenschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Sodbrennen), Erhöhung des systolischen Blutdruckes und Tachykardie, verstärkte Diurese, Urtikaria, Myopathie und Veränderung des Kalium- und Blutzuckerspiegels verursachen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH

anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Bei älteren Personen, Kleinkindern und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, chronischem Alkoholkonsum oder chronischer Mangelernährung sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko einer Intoxikation einschließlich tödlichem Ausgang.

Symptome:

Paracetamol

In der Regel treten Symptome 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. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4-6 Tagen ein Maximum.

Überdosierung mit Paracetamol kann hepatische Zytolyse verursachen, die zu hepatozellulärer Insuffizienz, gastrointestinalen Blutungen, metabolischer Azidose, Enzephalopathie, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Koma und Tod führen kann.

Gleichzeitig können erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen, Laktatdehydrogenase und des Bilirubins mit einem verringerten Prothrombinspiegel 12 bis 48 Stunden nach einer akuten Überdosierung auftreten.

Überdosierung kann ebenso zu Pankreatitis, akutem Nierenversagen, Myokardanomalien und Panzytopenie führen.

Acetylsalicylsäure

Therapeutische Überdosierung oder häufige akzidentielle Vergiftungen können tödlich sein. Bei Kindern kann eine Einzeldosis von 100 mg/kg Körpergewicht bereits tödlich sein.

Die Symptome einer akuten Acetylsalicylsäure-Vergiftung sind Hyperventilation, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Seh- und Hörstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel und Verwirrungszustände. In Fällen schwerer Vergiftung sind Delirium, Tremor, Konvulsionen, Atemnot, Schweißausbrüche, Blutungen, Dehydratation, Störungen des Säure-Base-Haushaltes und der Elektrolytbalance im Plasma, Temperaturerhöhung und Koma beobachtet worden.

Coffein

Toxische Symptome können auftreten, wenn Coffein-Dosen von 1 g (15 mg/kg Körpergewicht) und mehr innerhalb kurzer Zeiträume eingenommen werden. Frühe Anzeichen einer Coffein-Vergiftung sind üblicherweise Tremor und Unruhe. Diese werden gefolgt von Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Verwirrung und Sehstörungen. Bei ernstesten Vergiftungen können Delirium, Krampfanfälle, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien, Hypokaliämie und Hyperglykämie auftreten.

Therapie:

Paracetamol

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol:

- ist sofortige Krankenhauseinweisung angeraten.
- kann innerhalb der ersten Stunden eine Magenaspilation und Magenspülung sinnvoll sein.
- ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von Schwefelwasserstoff-Donatoren wie z. B. N-Acetylcystein sinnvoll. N-Acetylcystein kann aber auch nach 10-48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall sollte eine längerfristige Einnahme erfolgen. Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden.

Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol und Leberfunktionstests sind empfehlenswert. Die Plasmakonzentration von Paracetamol sollte 4 Stunden oder später nach der Einnahme gemessen werden (frühere Messungen sind unzuverlässig).

Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

Acetylsalicylsäure

Die Behandlung sollte mit allgemeinen Maßnahmen begonnen werden (z. B. Aktivkohle, Magenspülung). Eine forcierte Diurese sollte nicht durchgeführt werden, da es dadurch zu keiner Erhöhung der Salicylat-Ausscheidung kommt und Lungenödeme verursacht werden können. Infusionen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid können verabreicht werden. Die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure kann durch Dialyse verringert werden.

Coffein

ZNS-Symptome und Konvulsionen können mit Benzodiazepinen behandelt werden, supraventrikuläre Tachykardie kann mit intravenös verabreichten Betablockern wie Propranolol kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika

ATC-Code: N02BE51, N02BA51

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure wirkt analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Diese Eigenschaften beruhen hauptsächlich auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese. Acetylsalicylsäure lindert den Schmerz vorwiegend peripher. Der antipyretische Effekt der Acetylsalicylsäure wird durch ihre Wirkung auf das temperaturregulierende Zentrum im Gehirn vermittelt. Acetylsalicylsäure hat darüber hinaus einen hemmenden Effekt auf die Cyclooxygenase der Thrombozyten, woraus eine Hemmung der Plättchenaggregation resultiert.

Paracetamol

Paracetamol besitzt analgetische und antipyretische Wirkungen sowie einen sehr schwachen antiphlogistischen Effekt. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Es hemmt die zentrale Prostaglandinsynthese stark, die periphere Prostaglandinsynthese aber nur schwach. Es hemmt ebenso die Wirkung endogener Pyrogene auf das Temperaturregelungszentrum des Hypothalamus.

Coffein

Coffein ist ein Stimulans und hat analgetische Eigenschaften. Coffein bewirkt eine Tonisierung der Gehirngefäße.

Kombination

Acetylsalicylsäure und Paracetamol besitzen einander ergänzende Eigenschaften mit analgetischer Wirkung. Die Zugabe von Coffein verstärkt die analgetische Wirkung der Kombination von Acetylsalicylsäure und Paracetamol um ungefähr 40 %. Mit der Dreifachkombination wird eine 50 %ige Schmerzlinderung deutlich schneller erreicht als mit den Einzelsubstanzen. Die Dreifachkombination wirkt ungefähr 15 Minuten früher. Die Schmerzlinderung setzt 15 Minuten nach der Einnahme ein.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Resorption

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von nichtionisierter Acetylsalicylsäure im Gastrointestinaltrakt. Ein Teil der Acetylsalicylsäure wird in der Darmwand zu Salicylaten

hydrolysiert, während der ersten 20 Minuten nach oraler Gabe ist sie jedoch die überwiegende Arzneimittelform im Plasma.

Verteilung

Acetylsalicylsäure und Salicylate werden an Plasmaproteine gebunden und weit verteilt, sie treten in Muttermilch und Plazenta über. Die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure nimmt mit dem Anstieg der Plasmakonzentration der Salicylate rasch ab. Die Plasmahalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt ca. 15 Minuten; die der Salicylate in niedriger Dosierung 2-3 Stunden.

Biotransformation

Salicylate unterliegen einem hepatischen Metabolismus. Zu den Metaboliten zählen Salicylursäure, ein phenolisches und ein acylisches Glucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Elimination

Die Bildung der Hauptmetaboliten folgt einer Michaelis-Menten-Kinetik, was zu rascher Sättigung führt. Daher steigt die Salicylat-Plasmakonzentration im Steady-State disproportional mit der Dosis an. Bei hohen Acetylsalicylsäure-Dosen werden Maximalwerte der Halbwertszeit von 15-30 Stunden beobachtet.

Ein Teil der Salicylate wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden, der auf diesem Weg ausgeschiedene Anteil nimmt mit steigender Dosis zu und ist auch vom pH-Wert des Urins abhängig. In alkalischem Harn werden ungefähr 30 % der Dosis ausgeschieden, gegenüber 2 % in saurem Harn.

Paracetamol

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und nahezu vollständig aus dem Dünndarm resorbiert, die maximale Plasmakonzentration tritt nach 30-120 Minuten ein. Die absolute Bioverfügbarkeit von Paracetamol liegt bei 65-89 % und weist damit auf einen First-Pass-Effekt von ca. 20-40 % hin. Nüchtereinnahme beschleunigt die Absorption und hat einen mäßigen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Paracetamol wird rasch und gleichmäßig in alle Gewebe verteilt und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Die Plasmaproteinbindung ist gering (5-20 %).

Biotransformation

Paracetamol wird umfassend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich zu inaktiven Glucuroniden (ca. 60 %) und Sulfaten (ca. 35 %). Weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden. Ein intermediäres N-Hydroxyl-Derivat ist als Metabolit für die Toxizität von Paracetamol bei Überdosierung oder chronischer Einnahme verantwortlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 90-180 Minuten bei therapeutischer Dosierung. Die inaktiven Glucuronide und Sulfate werden binnen 24 Stunden vollständig im Urin ausgeschieden. Die Gesamtclearance beträgt ca. 350 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

Bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die Metabolisierung vorwiegend als Sulfat, die Plasmahalbwertszeit ist verlängert. Eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit wird auch bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und Anomalien der Plasmaalbumin- und/oder Prothrombin-Zeit-Kurve beobachtet.

Coffein

Resorption

Coffein wird mit einer Absorptionshalbwertszeit von ca. 10 Minuten rasch und vollständig resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden nach 30-40 Minuten erreicht.

Verteilung

Coffein verteilt sich in den meisten Geweben, überwindet die Blut-Hirn-Schranke und geht in Muttermilch und Plazenta über. Die Proteinbindung ist relativ gering (30-40 %).

Biotransformation und Elimination

Coffein und seine Metaboliten (Xanthin und Harnsäurederivate) werden vorwiegend renal ausgeschieden (86 % der Dosis innerhalb von 48 Stunden), die Halbwertszeit ist vergleichsweise variabel und beträgt 3-11 Stunden.

Kombination

In der Kombination ist der Anteil jeder einzelnen Komponente gering, es werden daher keine Sättigungseffekte im Eliminationsprozess beobachtet, die zu verlängerten Halbwertszeiten oder gesteigerter Toxizität führen könnten. Alle Komponenten werden rasch absorbiert und zeigen mit den Monosubstanzen vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften. Relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen der Wirkstoffe untereinander wurden nicht beobachtet.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Wichtigste Anzeichen der Toxizität waren Blutungen und Magengeschwüre (Acetylsalicylsäure), Leberschäden / zentrilobuläre Nekrosen (Paracetamol) bzw. kardiovaskuläre und zentralnervöse Veränderungen (Coffein). Untersuchungen mit der Kombination Acetylsalicylsäure/Paracetamol zeigten keine erhöhte akute Toxizität. Untersuchungen der Dreifachkombination Acetylsalicylsäure/Paracetamol/Coffein (5:4:1) an Ratten ergaben eine vergleichbare akute Toxizität.

Eine 26-Wochen-Toxizitätstudie an Ratten ergab für die Dreifachkombination Acetylsalicylsäure/Paracetamol/Coffein (5:4:1) zwar klare Anzeichen acetylsalicylsäure-medierter gastrointestinaler Toxizität und Mortalität, jedoch keine Hinweise auf erhöhte Nephrotoxizität. Die Kombination zeigte keine Zunahme der Organtoxizität im Vergleich mit den Einzelsubstanzen.

Beim Menschen sind akute Intoxikationen mit Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein beobachtet worden. Die letale Dosis an Acetylsalicylsäure bzw. Paracetamol beträgt etwa 10 g.

Hinweise auf mutagene (genotoxische) und karzinogene Eigenschaften liegen nicht vor. Tierexperimentelle Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Acetylsalicylsäure und Coffein nach Hochdosisexposition wurden am Menschen nicht bestätigt. Zu Paracetamol 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

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Stearinsäure

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-PVC-Blisterpackung

Packungen zu 30 und 60 Tabletten

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Opella Healthcare Austria GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
1100 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-17100

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 02.04.1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 26.03.2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei mit W2 und W10, apothekenpflichtig