

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doloversa 250 mg/250 mg/50 mg Tabletten
Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 250 mg Acetylsalicylsäure, 250 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 21,83 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis fast weiß, bikonvex, 16 x 8 mm längliche Tablette ohne Bruchkerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

- zur akuten Behandlung von leichten bis mäßig starken Kopfschmerzen bei Migräneattacken mit oder ohne Aura,
- zur Behandlung von Spannungskopfschmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Die übliche Dosis ist 1–2 Tabletten Doloversa (entsprechend 250–500 mg Acetylsalicylsäure, 250–500 mg Paracetamol und 50–100 mg Coffein), falls erforderlich dreimal täglich. Der Abstand zwischen zwei Dosen sollte mindestens 4 Stunden betragen.

Die Tageshöchstdosis ist 6 Tabletten in 24 Stunden (entsprechend 1500 mg Acetylsalicylsäure, 1500 mg Paracetamol und 300 mg Coffein).

Kinder und Jugendliche

Das Arzneimittel darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird empfohlen, das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) sollte der Mindestabstand zwischen zwei Dosen 6 Stunden betragen. Im Fall einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Doloversa kontraindiziert.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Es wird empfohlen, diesen Patienten nicht die Höchstdosis zu geben und einen Abstand von mindestens 6 Stunden zwischen den Dosen einzuhalten. Im Fall einer schweren Leberinsuffizienz ist Doloversa kontraindiziert.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn keine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind in etwas Flüssigkeit gelöst oder im Ganzen (unzerkaut) mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Schmerzmittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3–4 Tage und nicht in höherer Dosierung angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Doloversa darf nicht angewendet werden
- bei Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Coffein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile und bei Überempfindlichkeit gegen Salicylate oder andere NSAR, die sich als Asthma, Urtikaria, Nasenpolypen, Angioödem oder andere allergische Reaktionen manifestiert,
 - bei Patienten mit Magen-Darm-Ulzera,
 - bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion,
 - bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
 - bei Patienten mit schwerer, unkontrollierter Herzinsuffizienz,
 - bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese (z. B. Hämophilie),
 - bei gleichzeitiger Behandlung mit 15 mg oder mehr Methotrexat pro Woche,
 - im letzten Trimester der Schwangerschaft,
 - bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren,
 - bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren mit einer fieberhaften, viralen Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel darf nur mit besonderer Vorsicht und unter ärztlicher Überwachung angewendet werden

- bei Patienten mit Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, Nasenpolypen und anderen allergischen Reaktionen,
- bei Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden (auch chronisch und rezidivierend), gastrointestinalen Ulzera in der Vorgeschichte, Magen-Darm-Blutungen oder -Perforationen,
- bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder vorgeschädigter Niere,
- bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (z. B. aufgrund von chronischem Alkoholabusus oder Hepatitis) und bei gleichzeitiger Behandlung mit leberschädigenden Arzneimitteln,
- bei Patienten mit Beeinträchtigung der Herzfunktion,
- bei Patienten mit Gilbert-Syndrom (M. Meulengracht),
- vor chirurgischen Eingriffen,
- bei Patienten mit Hyperthyreose,
- bei Patienten mit Gicht,
- bei Patienten mit vorbestehender Mastozytose, bei denen die Anwendung von Acetylsalicylsäure schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann (einschließlich Kreislaufschock mit Hautrötung und Hitzegefühl [Flush], Blutdruckabfall, Tachykardie und Erbrechen),
- bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, systemisch wir-

kendem Heparin, Thrombolytika und SSRI (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8),

- bei Patienten, die gleichzeitig Nicorandil und NSAR einschließlich ASS und Lysinacetylsalicylat (LAS) anwenden; es besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie gastrointestinale Ulzera, Perforationen und Blutungen (siehe Abschnitt 4.5).

Doloversa sollte nicht bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Paracetamol oder Acetylsalicylsäure enthalten, angewendet werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Levodopamin und Salicylaten sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende unerwünschte Hautreaktionen

Unter der Einnahme von Paracetamol wurden die lebensbedrohlichen Hautreaktionen 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) sollten Patienten die Behandlung unverzüglich beenden und ärztlichen Rat einholen.

Der übermäßige Konsum von Coffein (z. B. Kaffee, Tee oder andere koffeinhaltige Getränke) sollte während der Einnahme des Arzneimittels vermieden werden.

Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel dürfen dieses Arzneimittel nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung anwenden, da das Risiko einer Hämolyse besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Leberschädigung, Alkohol

Aus Erfahrungen seit der Markteinführung ist bekannt, dass die leberschädigende Wirkung von Paracetamol bereits bei Einnahme therapeutischer Dosen bzw. bei Einnahme von 4 g pro Tag (maximale therapeutische Dosis) oder nach Kurzzeitanwendung und bei Patienten ohne vorbestehender Einschränkung der Leberfunktion auftreten kann. Bei Wechselwirkungen von Paracetamol mit Alkohol, Leberenzyminduktoren oder anderen hepatotoxischen Wirkstoffen kann jedoch eine Leberschädigung bereits bei viel geringeren Dosen eintreten. Das Risiko einer Hepatotoxizität durch Paracetamol wird durch langzeitigen Alkoholkonsum deutlich verstärkt. Während der Therapie dürfen keine alkoholischen Getränke konsumiert werden.

Besondere Vorsicht und regelmäßige Kontrolle der Leberwerte wird bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung und bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum höhere Paracetamol-Dosen anwenden, empfohlen.

Alkohol kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Acetylsalicylsäure das Risiko für eine gastrointestinale Schädigung erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Gastrointestinale Blutungen und Ulzera
Acetylsalicylsäure und sein Metabolit Salicylsäure können aufgrund ihres Wirkme-

chanismus eine lokale Gewebeschädigung sowie eine Schleimhautreizung hervorrufen. Bereits in therapeutischen Dosen kann es zu Ulzera und Blutungen im Gastrointestinaltrakt kommen. Die chronische Anwendung kann daher eine Anämie (sideroblastische Anämie) zur Folge haben. Bei bestehenden gastrointestinalen Ulzera birgt die Anwendung von Acetylsalicylsäure die Gefahr schwerer Hämorrhagien aufgrund der verminderten Koagulabilität des Blutes.

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR, einschließlich COX-2 selektiven Inhibitoren, sollte vermieden werden.

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet worden.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können. Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten darauf hingewiesen werden, über jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (v.a. gastrointestinale Blutungen) ihren Arzt zu informieren, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Bei Patienten, die aufgrund von Begleitmedikationen, wie oralen Kortikosteroiden, Antikoagulanzen (z. B. Warfarin), Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen) oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, ein erhöhtes Risiko für Blutungen oder Ulzera haben, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden. Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR 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 mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) 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).

Überempfindlichkeit und asthmaphähnliche Reaktionen auf Salicylate

Der Einsatz des Arzneimittels darf bei Patienten, die überempfindlich oder mit asthmaphähnlichen Zuständen auf Salicylate oder verwandte Stoffe reagieren, nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen erfolgen (Notfallbereitschaft). Patienten mit Asthma

oder Schwellungen der Nasenschleimhaut (Nasenpolypen) reagieren häufiger als andere Patienten auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) mit akuten Asthmaanfällen und lokaler Haut- oder Schleimhautschwellung. Entsprechendes gilt generell für Allergiker.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Doloversa muss die Therapie abgebrochen werden.

Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität

Bei ≥ 500 mg Acetylsalicylsäure täglich: Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen. Dies ist nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte ein Absetzen von Acetylsalicylsäure in Erwägung gezogen werden.

Harnsäureausscheidung

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei vorbelasteten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Analgetikanephropathie

Bei gleichzeitiger Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen, bestehender Nierenfunktionsstörung, genetischer Disposition oder Syndromen, die eine Nierenfunktionsstörung begünstigen, kann die langfristige Anwendung der Fixkombination bei diesen Patienten das Risiko einer Analgetikanephropathie erhöhen.

Langzeitanwendung von Schmerzmitteln

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Abruptes Absetzen der Anwendung von Analgetika

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

Infektionen

Doloversa kann die Anzeichen einer Infektion überdecken (Fieber, Schmerzen und Schwellungen).

Durch die fiebersenkende Wirkung kann eine Besserung der Erkrankung vorgetäuscht werden.

Doloversa bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen

Es besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Reye-Syndrom und Acetylsalicylsäure, wenn diese an Kinder und Jugendliche verabreicht wird. Doloversa darf wegen des Anteils an Acetylsalicylsäure bei

Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren mit fieberhaften Erkrankungen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen, Kopfschmerzen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms sein, einer sehr seltenen, aber u. U. lebensbedrohlichen Krankheit, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Langzeitanwendung von Paracetamol- und Acetylsalicylsäure-Kombinationen

Ohne ärztliche Verordnung soll das Arzneimittel nur kurzzeitig zur Behebung akuter Schmerzen eingenommen werden, denn aufgrund der derzeitigen Datenlage kann nicht ausgeschlossen werden, dass die kombinierte Langzeitanwendung der Wirkstoffe Paracetamol und Acetylsalicylsäure in diesem Arzneimittel zu einer höheren Nierentoxizität führen könnte als die Anwendung der Einzelsubstanzen

Nierenschädigung, Diabetes mellitus, Dehydratation, chronisch zu niedriger Blutdruck, Traumen und Patienten unter Rheumatherapie

Patienten, die durch Krankheit oder berufliche Exposition oder aufgrund familiärer Disposition eine Schädigung der Niere erlitten haben, insbesondere wenn Familienmitglieder auch an wiederholtem Auftreten von Infektionen und Entzündungen der Niere und der ableitenden Harnwege leiden, sollten dieses Arzneimittel nicht oder nur in Ausnahmefällen einnehmen. Die häufigere Einnahme sollte ebenfalls bei Patienten mit Diabetes mellitus, Dehydratation (z. B. nach Durchfällen, bei hohen Außentemperaturen, nach exzessiver körperlicher Belastung mit starkem Schwitzen), chronisch zu niedrigem Blutdruck, Traumen oder Rheumatherapie vermieden werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Doloversa nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure

Methotrexat

Acetylsalicylsäure hemmt die tubuläre Sekretion von Methotrexat. Daher verursacht diese Kombination erhöhte Methotrexat-Plasmaspiegel. Als Folge hiervon steigt das Risiko durch Methotrexat verursachte unerwünschte Ereignisse, was insbesondere bei hohen (onkologischen) Dosen schwerwiegend ist. Die Kombination mit hohen Methotrexat-Dosen (15 mg pro Woche und mehr) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Anwendung von weniger als 15 mg Methotrexat pro Woche ist besondere Vorsicht geboten.

Ibuprofen

Experimentelle Daten lassen vermuten, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Verabreichung die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmt. Aufgrund der beschränkten Datenlage und der Unsicherheiten bei einer Übertragung von *Ex-vivo*-Daten auf die klinische

Situation können jedoch für die regelmäßige Anwendung von Ibuprofen keine eindeutigen Aussagen gemacht werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist mit klinisch relevanten Auswirkungen nicht zu rechnen (siehe Abschnitt 5.1).

Andere nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)

Die gleichzeitige Anwendung anderer NSAR erhöht aufgrund der Hemmung der zytoprotektiven Prostaglandinsynthese das Risiko ungünstiger Wirkungen auf die Magen- und Darmschleimhaut.

Sulfonylharnstoffe

Salicylsäuren können die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen steigern. Darauf weisen verschiedene Fallberichte hin. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt, jedoch könnte eine verminderte Bindung von Sulfonylharnstoffen an Serumalbumin eine Rolle spielen. Im Gegensatz dazu wurden bei gleichzeitiger Gabe mit Acetylsalicylsäure eine Senkung der Gesamtkonzentration von Glibenclamid im Serum und ein Anstieg der oralen Clearance beobachtet.

Urikosurika (wie Probenecid, Sulfinpyrazon, Benzbromaron)

Salicylate haben einen umgekehrten Effekt wie Probenecid, Sulfinpyrazon und Benzbromaron. Sie senken die urikosurische Wirkung. Eine Kombination wird nicht empfohlen.

Valproinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten und Valproinsäure kann zu einer geringeren Proteinbindung der Valproinsäure sowie einer Inhibition des Valproinsäure-Metabolismus führen mit der Folge erhöhter Gesamtserumspiegel sowie erhöhter Serumspiegel freier Valproinsäure.

Digoxin und Lithium

Acetylsalicylsäure beeinträchtigt die renale Ausscheidung von Digoxin und Lithium, was erhöhte Plasmaspiegel zur Folge hat. Es wird empfohlen, bei Einleitung und Beendigung einer Therapie mit Acetylsalicylsäure die Plasmaspiegel von Digoxin und Lithium zu kontrollieren. Unter Umständen ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Phenytoin

Salicylate reduzieren die Bindung von Phenytoin an Plasmaalbumin. Dies kann eine erniedrigte Gesamtkonzentration von Phenytoin im Plasma zur Folge haben, während gleichzeitig das freie Phenytoin erhöht ist. Eine signifikante Veränderung der ungebundenen Plasmakonzentration und damit der therapeutischen Wirkung scheint nicht vorzuliegen.

Corticosteroide

Erhöhtes Risiko von Magen-Darm-Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel mit assoziiertem Blutungsrisiko

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund des möglichen additiven Effekts. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit assoziiertem Blutungsrisiko sollte mit Vorsicht erfolgen.

Antikoagulanzen

Doloversa kann die Wirkung von Antikoagulanzen, wie Warfarin, verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer, Thrombolytika und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko von Magen-Darm-Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Erhöhte Toxizität von Acetylsalicylsäure, z. B. kann Alkohol bei gleichzeitiger Einnahme mit Acetylsalicylsäure das Risiko für eine gastrointestinale Schädigung erhöhen.

Diuretika und Antihypertensiva

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR) können die antihypertensive Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva reduzieren. Wie auch bei anderen NSAR kann die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und ACE-Hemmern mit einem erhöhten Risiko für eine akute Niereninsuffizienz einhergehen.

Ciclosporin und Tacrolimus

Es bestehen Hinweise darauf, dass die kombinierte Gabe von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus die nephrotoxische Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus steigert. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden, wenn Acetylsalicylsäure mit einem dieser Arzneimittel kombiniert wird.

Acetazolamid

Vorsicht ist geboten bei einer gleichzeitigen Anwendung von Salicylaten und Acetazolamid, da ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Azidose besteht.

Levothyroxin

Salicylate, insbesondere in Dosen höher als 2,0 g/Tag, können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Transportproteine hemmen. Dadurch kann es zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels. Der Schilddrüsenhormonspiegel sollte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Varizellenimpfstoff

Es wird empfohlen, dass Patienten für einen Zeitraum von 6 Wochen nach einer Varizellenimpfung keine Salicylate erhalten. Nach Anwendung von Salicylaten während einer Varizelleninfektion traten Fälle des Reye-Syndroms auf.

Nicorandil

Bei Patienten, die gleichzeitig Nicorandil und NSAR einschließlich ASS und LAS anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie gastrointestinale Ulzera, Perforationen und Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Tenofovir

Eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovir-disoproxilfumarat und NSAR kann das Risiko eines Nierenversagens erhöhen.

Paracetamol

Leberenzyminduktoren

Enzyminduzierende Arzneimittel wie beispielsweise bestimmte Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Glutethimid) führten in pharmakokinetischen

Studien zu einer Senkung der AUC von Paracetamol im Plasma auf ca. 60%. Andere Substanzen mit enzyminduzierenden Eigenschaften (z. B. Rifampicin, Barbiturate, Johanniskraut) könnten ebenfalls eine Senkung der Paracetamol-Konzentration bewirken. Daneben besteht für Patienten, die enzyminduzierende Arzneimittel erhalten, wahrscheinlich ein höheres Risiko für eine Leberschädigung während der Behandlung mit der empfohlenen Höchstdosis Paracetamol.

Das Risiko toxischer Wirkungen durch Paracetamol kann bei Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel mit hepatotoxischem Potenzial oder Arzneimittel, die zur Enzyminduktion in der Leber führen wie bestimmte Antiepileptika (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Topiramid) oder Rifampicin, einnehmen, erhöht sein. Gleiches gilt bei Alkoholkonsum. Durch Induktion des Paracetamol-Metabolismus kommt es zu einer vermehrten Produktion des leberschädigenden Metaboliten und bei Überschreitung der Bindungskapazität von Glutathion zur Hepatotoxizität.

Alkohol

Chronischer Alkoholkonsum verursacht Leberenzyminduktion und erhöht erheblich die Gefahr einer Hepatotoxizität von Paracetamol.

Propanthelin

Die gleichzeitige Gabe von Wirkstoffen zur Verzögerung der Magenentleerung wie Propanthelin kann die Resorption und den Wirkungseintritt von Paracetamol hinauszögern.

Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon)

Wird das Präparat zusammen mit prokinetischen Wirkstoffen, z. B. Metoclopramid oder Domperidon, eingenommen, kann es zu einer Beschleunigung der Resorption und des Wirkungseintritts von Paracetamol kommen.

Chloramphenicol

Die gleichzeitige Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann eine beträchtliche Verzögerung der Elimination von Chloramphenicol bewirken, was mit einem höheren Risiko gesundheitsschädlicher Wirkungen einhergeht. Wird Paracetamol in Kombination mit einer Chloramphenicol-Injektionstherapie gegeben, ist die Überwachung der Chloramphenicol-Plasmaspiegel angeraten.

Zidovudin

Werden Paracetamol und Zidovudin zusammen verabreicht, ist tendenziell häufiger mit einer Neutropenie zu rechnen. Dieses Arzneimittel sollte zusammen mit Zidovudin nur auf ärztlichen Rat hin angewendet werden.

Isoniazid

Einige Berichte legen die Vermutung nahe, dass Isoniazid das hepatotoxische Potenzial von Paracetamol steigern kann. Bei gleichzeitiger Gabe ist besonderes auf klinische Anzeichen und Laborbefunde zu achten, die auf Hepatotoxizität hindeuten.

Lamotrigin

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Paracetamol und Lamotrigin wurde bei Erhöhung der hepatischen Clearance eine Sen-

kung der Wirksamkeit von Lamotrigin berichtet.

Probenecid

Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt so zu einer Reduktion der Paracetamol-Clearance in etwa um den Faktor 2 sowie zu einer erhöhten Toxizität. Bei Patienten, die gleichzeitig Probenecid anwenden, sollte die Paracetamol-Dosis reduziert werden.

Cholestyramin

Cholestyramin senkt die Paracetamol-Reabsorption. Um eine maximale schmerzstillende Wirkung zu erzielen, sollte Paracetamol mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 1 Stunde zu Cholestyramin gegeben werden.

Antikoagulantien (Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten)

Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Vitamin-K-Antagonisten kann bei länger dauernder, regelmäßiger Anwendung von Paracetamol verstärkt werden und mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. Gelegentliche Dosen haben keine signifikanten Auswirkungen. Patienten, die gleichzeitig Vitamin-K-Antagonisten und Paracetamol erhalten, sollten in Hinblick auf eine ausreichende Gerinnung und auf Blutungskomplikationen überwacht werden.

Flucloxacillin

Die gleichzeitige Gabe von Flucloxacillin kann zu metabolischer Azidose führen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Glutathion-Depletion, wie Sepsis, Mangelernährung oder chronischem Alkoholismus.

Einfluss von Paracetamol auf Untersuchungen

Die Ergebnisse der Bestimmung der Harnsäurekonzentration mittels Phosphorwolframsäure sowie des Blutzuckerspiegels mittels Glucoseoxidase-/Peroxidase-Methode können durch die Einnahme von Paracetamol verfälscht werden.

Coffein

Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) ist beim Menschen das wichtigste am Coffein-Stoffwechsel beteiligte Enzym. Aus diesem Grund sind Wechselwirkungen zwischen Coffein und aktiven Wirkstoffen, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP1A2 sind, nicht auszuschließen.

Antibiotika vom Chinolon-Typ (wie Ciprofloxacin, Norfloxacin)

Die gleichzeitige Anwendung von Gyrasehemmstoffen des Chinolon-Typs kann die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern:

- Der Coffein-Stoffwechsel wird durch Ciprofloxacin gehemmt. Dadurch kommt es zu einem bis zu 2-fachen Anstieg der Plasmakonzentration.
- Studien mit Pefloxacin haben gezeigt, dass dessen wichtigster Metabolit Norfloxacin die Coffein-Clearance um das 2-Fache senken kann.

Phenylpropanolamin

Phenylpropanolamin steigert die Coffein-Konzentration im Blut um das 4-Fache im Vergleich zur Monotherapie. Zusätzlich kön-

nen unerwünschte Ereignisse am ZNS auftreten. Bei Kombination von Kaffee (entsprechend ca. 1 g Coffein pro Tag) und Phenylpropanolamin (150 mg) wurde ein Fall von manischer Psychose beobachtet. Des Weiteren wurde berichtet, dass es unter dieser Kombination zu einem stärkeren Blutdruckanstieg kommt als unter den Einzelsubstanzen.

Fluvoxamin

Fluvoxamin ist *in vitro* ein potenter Inhibitor von CYP1A2. In experimentellen Studien mit gesunden Freiwilligen senkte Fluvoxamin die Coffein-Clearance von 107 ml/min auf 21 ml/min. Bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin und Coffein kann daher eine Coffein-Intoxikation eintreten.

Carbamazepin

Carbamazepin induziert den Metabolismus von Coffein bei Kindern.

Clozapin

Die Einnahme von Coffein wirkt sich auf die Clozapin-Plasmaspiegel aus. Sie sinken um ca. 50%, wenn die Patienten 5 Tage lang eine coffeinfreie Diät einhalten. Wenn die Patienten ihren normalen Coffein-Konsum wieder aufnehmen, steigt die Konzentration auf die ursprünglichen Werte an. Der zugrunde liegende Mechanismus besteht wahrscheinlich in der Hemmung des CYP1A2-vermittelten Clozapin-Stoffwechsels durch Coffein.

Lithium

Coffein fördert die Lithium-Clearance. In einer Patientenstudie wurde der umgekehrte Fall beobachtet: Durch Senkung des ernährungsbedingten Coffein-Konsums kam es zu einer ca. 20%igen Steigerung der Lithium-Plasmaspiegel.

Theophyllin

Coffein vermindert die Elimination von Theophyllin und kann dadurch seine pharmakodynamische und toxische Wirkung potenzieren.

Cimetidin, orale Kontrazeptiva, Disulfiram

Cimetidin, orale Kontrazeptiva und Disulfiram reduzieren den Abbau von Coffein in der Leber.

Arzneimittel mit sedativer Wirkung

Coffein wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen von zahlreichen Substanzen (wie Barbituraten, Antihistaminika).

Sympathomimetika, Thyroxine

Coffein wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von Sympathomimetika, Thyroxinen etc.

Barbiturate und Rauchen

Barbiturate und Rauchen beschleunigen den Coffein-Abbau.

Substanzen vom Ephedrin-Typ

Coffein erhöht das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen vom Ephedrin-Typ.

Coffein, Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Missbrauchspotenzial

Es gibt keine Evidenz, dass ein mögliches Abhängigkeitspotenzial von Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol durch Coffein erhöht wird. Auch wenn es aufgrund theoretischer Überlegungen angenommen werden kann, ist aufgrund des derzeitigen Erkenntnismaterials ein eigen-

ständiges Missbrauchspotenzial von Coffein in Kombination mit Acetylsalicylsäure oder Paracetamol nicht belegt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung des Kombinationspräparates während der Schwangerschaft vor. Wenn kein dringender Bedarf vorliegt, dürfen Frauen im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft Doloversa aufgrund seines Gehaltes an Acetylsalicylsäure nicht anwenden. Wenn eine Frau, die beabsichtigt schwanger zu werden, Acetylsalicylsäure anwendet, oder wenn Acetylsalicylsäure im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Anwendungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Aufgrund des Gehaltes an Acetylsalicylsäure ist Doloversa während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert.

Acetylsalicylsäure

Dosen von 100–500 mg/Tag:

Zur Anwendung von Dosierungen über 100 mg/Tag bis zu 500 mg/Tag liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor. Aus diesem Grund gelten die nachfolgenden Empfehlungen für Dosen von 500 mg/Tag und darüber auch für diesen Dosierungsbereich.

Dosen von 500 mg/Tag und darüber:

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen nach der Anwendung eines Prostaglandinsyntheseinhibitors in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko kardialer Missbildungen stieg von unter 1% auf ca. 1,5%. Man nimmt an, dass das Risiko in Abhängigkeit von Dosis und Therapiedauer steigt. Die verfügbaren epidemiologischen Daten für Acetylsalicylsäure deuten auf ein erhöhtes Risiko für Gastroschisis hin. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden reproduktionstoxische Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsyntheseinhibitors zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu einer erhöhten embryofetalen Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsyntheseinhibitor erhielten. Während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft sollte Acetylsalicylsäure nur gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau angewendet wird, die beabsichtigt, schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Anwendungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsyntheseinhibitoren

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnie fortschreiten kann.
- die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein antiaggregatorischer Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann,
 - Hemmung der Uteruskontraktionen, was eine verzögerte oder verlängerte Wehentätigkeit nach sich ziehen kann.

Die Anwendung von Acetylsalicylsäure in Dosen über 100 mg/Tag ist daher während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert.

Paracetamol

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten weder auf ein Fehlbildungsrisiko noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Paracetamol kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Jedoch sollte es in der niedrigsten wirksamen Dosis für den kürzestmöglichen Zeitraum und so selten wie möglich angewendet werden.

Coffein

Einige Studien haben gezeigt, dass bei einem hohen Coffein-Konsum (über 200–300 mg/Tag), insbesondere in Verbindung mit Rauchen oder Alkoholkonsum, oder bei einem sehr hohen Niveau des Coffein-Konsums (über 800 mg/Tag), ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten oder Fruchttod bestehen kann.

Stillzeit

Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein gehen in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über.

Nach Einnahme hoher Coffein-Dosen durch die Mutter besteht die Möglichkeit, dass das Verhalten des gestillten Säuglings beeinflusst wird und quengeliges Verhalten oder schlechter Schlaf auftreten.

Regelmäßige hohe Dosen Acetylsalicylsäure können die Blutgerinnung des Neugeborenen beeinträchtigen. Darüber hinaus wird die Anwendung von Acetylsalicylsäure während der Stillzeit aufgrund des möglichen Risikos eines Reye-Syndroms und durch Hypoprothrombinämie verursachte Blutungen beim Neugeborenen nicht empfohlen.

Paracetamol, sofern für die Mutter erforderlich, gilt während der Stillzeit als gute Wahl. Mit Ausnahme eines einzigen Falles von maculopapulösem Ausschlag ergaben selbst Langzeiterfahrungen mit der Anwendung von Paracetamol keine unerwünschten Wirkungen bei gestillten Säuglingen.

Kurzzeitige Anwendung von Doloversa in der empfohlenen Dosierung erfordert keine Unterbrechung des Stillens. Jedoch ist einer Monotherapie mit Paracetamol der Vorzug zu geben. Doloversa sollte während der Stillzeit nicht über einen längeren Zeit-

raum oder in höheren Dosen eingenommen werden.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien, die die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen untersuchen, durchgeführt.

Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung mit Doloversa unerwünschte Wirkungen wie Schläfrigkeit und Sehstörungen auftreten können und dass Symptome wie Schwindel und Gleichgewichtsstörungen in klinischen Studien berichtet wurden. Daher ist beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten. Wenn Patienten solche Symptome beobachten, sollten sie die o. g. Tätigkeiten vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen wird Doloversa gut vertragen, wenn die Dosierungsempfehlungen befolgt werden.

Die folgenden Tabellen enthalten die Zusammenfassungen der Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein, eingeteilt nach MedDRA-Systemorganklassen und entsprechend ihrer Häufigkeit: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In placebokontrollierten Studien mit 1.143 Patienten, die eine fixe Kombination aus ASS, Paracetamol und Coffein erhielten, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Siehe untenstehende Tabelle.

Weitere Nebenwirkungen bzw. häufiger als oben angegeben auftretende Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe von Doloversa werden im Folgenden benannt.

Acetylsalicylsäure

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Magen-Darm-Beschwerden sind wahrscheinlicher, wenn höhere Dosen genommen werden.

Siehe obenstehende Tabelle auf Seite 6.

Paracetamol

Siehe untenstehende Tabelle auf Seite 6.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht steroidal Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem entzündungshemmenden Wirkmechanismus der nicht steroidal Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von Doloversa 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.

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.

Coffein

Der Coffein-Anteil in Doloversa kann zu Schlaflosigkeit, innerer Unruhe, Tremor, Tachykardie und Magenbeschwerden führen.

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

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Nervosität
	selten	Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Schwindel
	selten	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	selten	Vertigo
Herzkrankungen	gelegentlich	Palpitationen
	selten	Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit
	gelegentlich	Erbrechen
	selten	Diarrhö, Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	selten	Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	selten	Erschöpfung

Nebenwirkungen: Acetylsalicylsäure

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	nicht bekannt	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase-Mangel (siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie, Bizytopenie, aplastische Anämie, Knochenmarksversagen, Agranulozytose, Neutropenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen)
	selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (Dyspnoe, Hypotension, anaphylaktischer Schock, Angioödem, schwere Hautreaktionen [einschließlich Erythema multiforme])
Endokrine Erkrankungen	sehr selten	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	nicht bekannt	Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz und geistige Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein; intrakranielle Blutungen mit möglicherweise tödlichem Ausgang, vor allem bei älteren Patienten
Augenerkrankungen	nicht bekannt	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	nicht bekannt	gestörtes Hörvermögen, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt	Blutung ^{1, 2} , Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	nicht bekannt	nicht kardiogenes Lungenödem bei chronischer Anwendung und in Zusammenhang mit einer durch Acetylsalicylsäure ausgelösten Überempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Bauchschmerzen, gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen, okkultes Blut, Sodbrennen, Nausea und Erbrechen
	gelegentlich	Diarrhö
	selten	gastrointestinale Ulzerationen ³ und Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können
	sehr selten	gastrointestinale Perforation ³
Leber- und Gallenerkrankungen	nicht bekannt	erosive Duodenitis ³ , erosive Gastritis ³ , Kolitis ³ , akute Pankreatitis in Zusammenhang mit einer durch Acetylsalicylsäure ausgelösten Überempfindlichkeitsreaktion
	sehr selten	Transaminasenerhöhung, Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	nicht bekannt	Leberschädigung, hauptsächlich hepatozellulär, chronische Hepatitis
	sehr selten	Nierenfunktionsstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	nicht bekannt	Nierenversagen
	sehr selten	fixes Exanthem

¹ Kann in Einzelfällen zum Tod führen.

² Folgende Blutungsarten können auftreten: intrakranielle Blutungen, gastrointestinale Blutungen, Epistaxis, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4–8 Tage nach der Einnahme von ASS anhalten.

³ Diese Reaktionen können mit oder ohne Blutungen einhergehen und bei jeder beliebigen Acetylsalicylsäure-Dosis auftreten. Dies gilt für Patienten mit oder ohne Warnsymptome oder schweren gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, Acetylsalicylsäure abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Nebenwirkungen: Paracetamol

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Veränderungen des kompletten Blutbildes einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Erythem, Urtikaria, Übelkeit, Angioödem, Hyperhidrose, Dyspnoe, Hypotonie und anaphylaktischen Schocks; Bronchospasmus bei Patienten, die allergisch auf NSARs reagieren
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	Transaminasenerhöhung
	nicht bekannt	zytolytische Hepatitis, die zu einem akuten Leberversagen führen kann
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr selten	Erytheme
	sehr selten	Sehr seltene Fälle schwerwiegender Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), akut generalisierendes pustulöses Exanthem, fixes Arzneimittelexanthem wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 erhöhtes Vergiftungsrisiko, bis hin zu tödlichem Ausgang, besteht für ältere Pa-

tienten, Kinder, Patienten mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholkonsum oder chronischer Fehlernährung sowie Patienten, die gleichzeitig enzyminduzierende Arzneimittel einnehmen.

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

Acetylsalicylsäure

Bei Erwachsenen kann die Einnahme einer Einzeldosis Acetylsalicylsäure von 10 g oder

mehr und bei Kindern eine Einzeldosis von 3 g oder mehr zur einer akuten Intoxikation mit möglicherweise tödlichem Ausgang führen. Der Tod tritt in der Regel infolge einer respiratorischen Insuffizienz ein.

Symptome der akuten Acetylsalicylsäure-Intoxikation

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

Neben Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, des Elektrolythaushaltes (z. B.

Hypokaliämie), Hypoglykämie, Hautausschlägen sowie gastrointestinalen Blutungen werden Hyperventilation, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände und Schwindel beobachtet. Bei schweren Vergiftungen können Delirien, Tremor, Konvulsionen, Atemnot, Schweißausbrüche, Exsikkose, Hyperthermie und Koma auftreten.

Im Gegensatz zu den Symptomen einer akuten Überdosierung manifestieren sich chronische Überdosierungen von Acetylsalicylsäure als überwiegend zentralnervöse Störungen („Salicylismus“, siehe Abschnitt 4.8).

Bei akuter und chronischer Überdosierung von Acetylsalicylsäure kann ein nicht kardiogenes Lungenödem auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Zu Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sowie zur Natrium- und Wasserretention kann es bei Anwendung hoher Dosen bei entsprechender Disposition kommen.

Paracetamol

Nach Anwendung von extrem hoch dosiertem Paracetamol kann sich mit einer Verzögerung von 24 bis 48 Stunden eine Intoxikation entwickeln. Beim Menschen kommt es nach oraler Verabreichung von Paracetamol in Dosen über 6 g zu Plasmakonzentrationen von 200–300 Mikrogramm/ml nach 4 Stunden, 100–150 Mikrogramm/ml nach 8 Stunden, 50–80 Mikrogramm/ml nach 12 Stunden und 30–45 Mikrogramm/ml nach 15 Stunden. Diese können zu einer Leberzellschädigung mit tödlichem Ausgang infolge eines hepatischen Komas führen. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Die Gefahr einer Überdosierung ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung höher. Die gleichzeitige Anwendung von Enzyminduktoren und Alkohol kann auch unter nicht toxischen Paracetamol-Dosen eine Leberfunktionsstörung auslösen. Unabhängig davon wurde auch eine Nierenfunktionsstörung infolge einer tubulären Nekrose beschrieben.

Mögliche Symptome einer Paracetamol-Intoxikation

- Im Allgemeinen treten Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe, Bauchschmerzen, Schwitzen, Somnolenz und allgemeines Krankheitsgefühl innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Paracetamol-Überdosierung auf.
- Eine Überdosierung von Paracetamol kann eine hepatische Zytolyse auslösen, die zu hepatozellulärer Insuffizienz, gastrointestinalen Blutungen, metabolischer Azidose, Enzephalopathie, Koma und Tod führen kann. Erhöhte Transaminasen-, Lactatdehydrogenase- und Bilirubinpiegel und erniedrigte Prothrombinspiegel können 12 bis 48 Stunden nach einer akuten Überdosierung auftreten.
- 2. Tag: Besserung des subjektiven Befindens, jedoch leichte Bauchschmerzen, Lebervergrößerung, Anstieg des Bilirubinplasmaspiegels, verlängerte Thromboplastinzeit, Rückgang der Urinausscheidung.

- 3. Tag: hohe Transaminasenwerte, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie.
- Als weitere Komplikationen können Pancreatitis, Myokardanomalien, akutes Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose und Panzytopenie auftreten.

Paracetamol sollte nicht über einen längeren Zeitraum oder hoch dosiert eingenommen werden. Bereits bei der Einnahme von Dosen von 3,9 und 2,9 g über die Dauer eines Jahres wurden Fälle von reversibler, chronisch aggressiver Hepatitis beschrieben. Berichten zufolge führten bei oraler Anwendung täglicher Dosen von ca. 5,8 g Paracetamol bei Nichtalkoholikern zur Leberfunktionsstörung, wobei Symptome einer Intoxikation bereits nach 3-wöchiger Anwendung auftreten.

Coffein

Symptome einer Intoxikation können bereits bei einer Dosis von 1 g (15 mg/kg) Coffein auftreten, wenn die Einnahme über einen kurzen Zeitraum erfolgt ist.

Symptome einer Coffein-Intoxikation

Üblicherweise sind Tremor und Ruhelosigkeit frühe Symptome einer Coffein-Vergiftung, gefolgt von z. B. Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Verwirrheitszuständen. Bei schwerer Intoxikation können zusätzlich Delirium, Krampfanfälle, Hypokaliämie, Hyperglykämie, zentralnervöse Symptome, Herz-Kreislauf-Reaktionen bis hin zu Myokardschäden sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien bei Aufnahme großer Mengen in kurzer Zeit auftreten.

Therapie

Die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Intoxikationssymptome entsprechen den üblichen Maßnahmen zur Verminderung der Resorption der Wirkstoffe (Magenspülung und Gabe von medizinischer Kohle), Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie der gestörten Temperaturregulation und Atmung. Forcierte Diurese unterstützt die Salicylatausscheidung nicht und kann Lungenödeme hervorrufen. Sie sollte daher nicht angewendet werden. Infusionen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid können gegeben werden.

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Doloversa ist, aufgrund des Paracetamol-Anteils, nach einer vorherigen Magenspülung die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetyl-Cystein in den ersten 10 Stunden sinnvoll. N-Acetyl-Cystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme. Die Magenspülung sollte innerhalb der ersten 6 Stunden nach Bestimmung der Plasmakonzentration von Paracetamol durchgeführt werden. Die Erhebung serieller Plasmakonzentrationen von Paracetamol sowie Leberfunktions-tests werden empfohlen.

Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure und Paracetamol abgesenkt werden. Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

Zentralnervöse Symptome und Krampfanfälle bei Überdosierung von Coffein können mit Benzodiazepinen, eine supraventrikuläre Tachykardie kann mit Betarezeptorenblockern behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika,
ATC-Code: N02BE51.

Paracetamol

Paracetamol ist eine analgetische, antipyretische, jedoch sehr schwach antiplagistisch wirkende Substanz. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der zerebralen als der peripheren Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Ferner kommt es zu einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat seiner antipyretischen Wirkung.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure gehört als Vertreter der Gruppe der Salicylate zur Arzneistoffgruppe der nicht steroidal analgetischen/Antiphlogistika. Acetylsalicylsäure ist als Ester der Salicylsäure eine Substanz mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Als Wirkprinzip wird die Hemmung der Cyclooxygenase und damit die Hemmung der Bildung der Prostaglandine E_2 , Prostaglandin I_2 und Thromboxan A_2 beschrieben. Acetylsalicylsäure besitzt eine ausgeprägte, irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung.

Coffein

Coffein ist ein Xanthinderivat, das in therapeutischen Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren wirkt. Dadurch wird die hemmende Wirkung des Adenosins auf das ZNS vermindert. Es hebt kurzfristig Ermüdungserscheinungen auf und fördert die mentale Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol besitzen verschiedene einander ergänzende Wirkungsmechanismen und eine in etwa gleiche Wirkdauer. Verschiedene Tierversuche haben eine additive analgetische und antipyretische Wirkung belegt. In einer pharmakologischen Untersuchung bei Menschen konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung bestimmt werden. Berichten zufolge beträgt die relative Intensität der schmerzstillenden Wirkung der Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein im Vergleich zur selben Menge an Acetylsalicylsäure und Paracetamol zwischen 1,3 und 1,7 (bei Anwendung der Einzelsubstanzen 1,0). Daher kann die Gesamtmenge der erforderlichen Analgetika reduziert werden. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein in verschiedenen Studien im Mittel um 19–45% verkürzt. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen an-

algetischen Wirkung der Acetylsalicylsäure wird durch Coffein um 50 % vermindert.

Experimentelle Daten lassen den Schluss zu, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosiertem Aspirin auf die Thrombozytenaggregation hemmt, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Die Einnahme einer Einzeldosis Ibuprofen 400 mg innerhalb von 8 Stunden vor oder 30 Minuten nach der Gabe von schnell freisetzendem Aspirin (81 mg) bewirkte in einer Studie eine Senkung der ASS-Wirkung auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation. Aufgrund des beschränkten Datenmaterials und der Unsicherheiten bei einer Übertragung von *Ex-vivo*-Daten auf die klinische Situation können jedoch für die regelmäßige Anwendung von Ibuprofen keine eindeutigen Aussagen gemacht werden. Hinsichtlich der gelegentlichen Anwendung von Ibuprofen ist mit klinisch bedeutsamen Auswirkungen nicht zu rechnen.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Einzeldosis-Studie wurde die Wirksamkeit der Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein gegenüber Acetylsalicylsäure (500 mg), Paracetamol (500 mg), Acetylsalicylsäure plus Paracetamol (500 mg plus 400 mg), Coffein (50 mg) und Placebo bei akuten Spannungskopfschmerzen und Migräne untersucht. Die Dosierung bestand aus jeweils 2 Tabletten. Im primären Zielkriterium „Zeit bis zum Erreichen einer 50-prozentigen Schmerzreduktion“ war die Dreierkombination den Vergleichssubstanzen und Placebo überlegen. Erreicht wurde die 50-prozentige Schmerzreduktion 1 h 05 min nach Einnahme der Dreierkombination und ca. 15 min später nach Einnahme der Einzelsubstanzen Acetylsalicylsäure ($p < 0,0398$) bzw. Paracetamol ($p < 0,0016$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol

Nach oraler Gabe wird Paracetamol beim Menschen schnell und beinahe vollständig vom Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 0,5 bis 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Paracetamol wird schnell und gleichmäßig in allen Geweben verteilt und überschreitet die Blut-Hirn-Schranke. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt zwischen 65 % und 89 % und weist auf einen First-Pass-Effekt von etwa 20–40 % hin. Im Nüchternzustand wird die Resorption beschleunigt, die Bioverfügbarkeit jedoch nur geringfügig beeinflusst.

Die Plasmaproteinbindung ist gering, kann aber bei Überdosierung ansteigen, kaum jedoch über 50 %. Die enzymatische Umformung erfolgt überwiegend in der Leber, in erster Linie durch direkte Konjugation mit Glukuron- und Schwefelsäure (60 % bzw. 35 %). In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxylierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden.

Die Metaboliten werden renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1,5–2,5 Stunden, vollständige Ausscheidung erfolgt binnen 24 Stunden. Das Maxi-

mum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4–6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration. Weniger als 5 % der Dosis werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Gesamtclearance beträgt etwa 350 ml/min.

Acetylsalicylsäure

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure im Magen und Darm resorbiert. Acetylsalicylsäure wird vor, während und nach der Resorption in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Während der ersten 20 Minuten nach oraler Verabreichung liegt der Wirkstoff jedoch vorwiegend in dieser Form im Plasma vor. Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Körperregionen verteilt. Die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure sinkt schnell, während die Plasmakonzentration von Salicylsäure steigt. Die Plasmahalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt etwa 15 Minuten, die von Salicylsäure in geringen Dosen 2–3 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung ist beim Menschen abhängig von der Konzentration, es wurden Werte zwischen 66 % und 98 % (Salicylsäure) gefunden. Nach der Verabreichung wurde Acetylsalicylsäure im Liquor cerebrospinalis und in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen. Salicylsäure geht in die Muttermilch über und überwindet die Plazentaschranke. Die absolute Bioverfügbarkeit von analgetischen/antipyretischen Dosen beträgt nach oraler Einnahme 60–70 %.

Salicylsäure, die aus der schnellen Spaltung von Acetylsalicylsäure entsteht, wird hauptsächlich durch Metabolisierung in der Leber eliminiert. Zu den Metaboliten zählen Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentsinsäure und Gentsiursäure. Die Bildung der Hauptmetaboliten Salicylursäure und Salicylphenolglucuronid ist schnell gesättigt und folgt der Michaelis-Menten-Kinetik. Bei den anderen Stoffwechselwegen handelt es sich um Prozesse erster Ordnung. Infolgedessen steigt die Plasmakonzentration von Salicylsäure im Steady State überproportional zur Dosis.

Der Acetylrest der Acetylsalicylsäure wird teilweise bereits während der Passage durch die Mukosa des Gastrointestinaltraktes hydrolytisch abgespalten. Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,3–2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht. Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist in starkem Maße von der Dosis abhängig, da die Metabolisierung von Salicylsäure kapazitätslimitiert ist (fluktuierende Eliminationshalbwertszeit zwischen 2 und 30 Stunden).

Nach Gabe von 325 mg Acetylsalicylsäure findet eine Elimination erster Ordnung statt und die Plasmahalbwertszeit von Salicylsäure beträgt 2 bis 3 Stunden. Bei hohen Dosen Acetylsalicylsäure steigt die Halbwertszeit auf 15 bis 30 Stunden. Nach Gabe von 250 mg Acetylsalicylsäure betrug die Plasmahalbwertszeit 2,8 Stunden; bei einer Dosis von 1 g steigt die Halbwertszeit auf 5 Stunden, bei einer Dosis von 2 g steigt die Halbwertszeit auf 9 Stunden. Salicylsäure wird auch unverändert über den Urin ausgeschieden, wobei die auf diesem Weg ausgeschiedene Menge mit erhöhter

Dosis steigt und vom pH-Wert des Urins abhängig ist. Ist der Urin alkalisch, werden 30 % der Dosis ausgeschieden, verglichen mit 2 % der Dosis bei saurem Urin.

Coffein

Coffein zeigt eine Resorptionshalbwertszeit von 2–13 Minuten und wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach Einnahme einer Dosis von 5 mg wurde die C_{max} innerhalb von 30–40 Minuten erreicht, sie lag bei 9–10 µg/ml. Oral verabreichtes Coffein ist praktisch vollständig bioverfügbar. Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30–40 % und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52–1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Die Plasmahalbwertszeit für Coffein liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, sie zeigt jedoch starke inter- und intraindividuelle Schwankungen. Es wurden auch Werte von 9–10 Stunden gemessen. Coffein und seine Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert. Im 48-Stunden-Sammelurin fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, von denen nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein waren. 1-Methylharnsäure (12–38 %), 1-Methylxanthin (8–19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetaboliten. Die Faeces enthielten nur 2–5 % der Dosis. Hauptmetabolit war die 1,7-Dimethylharnsäure, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

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

Aufgrund der Kombination von 3 Wirkstoffen liegen die einzelnen Bestandteile in geringen Mengen vor. Daher wird keine Sättigung der Eliminationsprozesse mit dem Risiko einer verlängerten Halbwertszeit oder Toxizität beobachtet. Die Resorption aller Wirkstoffe erfolgt schnell und sie sind im Hinblick auf ihre pharmakokinetischen Eigenschaften kompatibel. Relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität
Bei Labortieren wurde bei Verabreichung hoher Dosen Acetylsalicylsäure und/oder Paracetamol über einen langen Zeitraum von Schädigungen der Niere, wie papillärer oder tubulärer Epithelzellekrosen, Magen-Darm-Geschwüren und Blutungen (Acetylsalicylsäure) sowie interstitieller Nephritis und einer hepatotoxischen Wirkung (Paracetamol) berichtet. Die Ursachen dieser Veränderungen werden einerseits dem Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits dem Metabolismus von Paracetamol zugeschrieben. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen und die entsprechenden Organveränderungen zugeschrieben werden, wurden auch beim Menschen nachgewiesen.

In Tierstudien induzierte Acetylsalicylsäure Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt. Bei akuter und chronischer Behandlung mit hohen Acetylsalicylsäure-Dosen wurde über die Entwicklung von Nierenfunktionsstörungen berichtet.

Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass Coffein, bei längerfristiger Gabe in hohen, therapeutisch nicht relevanten Dosen, Geschwüre im Gastrointestinaltrakt und Leber- und Nierenfunktionsstörungen hervorruft. Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse kann eine verstärkte Reizwirkung der Kombination am Gastrointestinaltrakt nicht ausgeschlossen werden, die die Reizwirkung, die durch die individuellen Substanzen hervorgerufen wird, übersteigt.

Es liegen Untersuchungen mit der Kombination von Paracetamol plus Coffein an Ratte und Maus vor, die widersprüchliche Befunde zur möglichen Erhöhung des Risikos der Hepatotoxizität der Kombination aufzeigen. Weiterhin gibt es Hinweise aus Tierexperimenten, dass der Acetylsalicylsäure-Anteil in der Kombination das hepatotoxische Potenzial von Paracetamol abschwächt. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen kann z.Z. nicht geklärt werden.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie zu Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein (Verhältnis 5/4/1) mit Ratten wurden deutliche Anzeichen einer acetylsalicylsäurebedingten gastrointestinalen Toxizität (Erosion) einschließlich Mortalität festgestellt. Jedoch gab es keine Hinweise auf gesteigerte Nephrotoxizität. Die Exposition gegenüber der Dreifachkombination führte, verglichen mit den einzelnen Bestandteilen, nicht zu einer erhöhten Organtoxizität. Die Kinetik von Acetylsalicylsäure und Paracetamol wurde durch die Kombination beider Wirkstoffe oder den Zusatz von Coffein nicht beeinflusst.

Mutagenes und karzinogenes 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.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol in therapeutischen, d. h. nicht toxischen Dosen.

Coffein besitzt, ähnlich wie andere Methylxanthine, *in vitro* ein chromosomenbrechendes Potenzial. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet darauf hin, dass *in vivo* keine mutagenen Wirkungen zu erwarten sind.

Aus Langzeitstudien an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein. Langzeituntersuchungen mit der Kombination der drei Stoffe wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität
Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein passieren die Plazentabarriere.

Aus Tierstudien ergeben sich keine Hinweise auf eine Fruchtschädigung durch Paracetamol.

In Tierversuchen an mehreren Tierspezies wurden teratogene Wirkungen von Salicylaten gefunden. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei den Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

Bei sehr hohen Coffein-Dosen (über 100 mg/kg KG) wurden bei Ratten embryo- und fetotoxische, aber keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

Bei Ratten, die sehr hohe orale Dosen Acetylsalicylsäure und Paracetamol erhielten, wurde eine Wirkung auf Testikel, Epididymis und Spermatogenese sowie eine Mortalität nach Implantation beobachtet. Bei Ratten und Mäusen hatten sehr hohe Dosen Coffein eine Wirkung auf die Mortalität nach Implantation und den Fertilitätsindex. Die klinische Relevanz dieser Wirkungen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses

Bliesterpackung: opake PVC-Folie, beschichtet mit PVdC, und Aluminiumtiefziehfolie oder opake PVC-Folie, beschichtet mit PVdC und papierbeschichteter Aluminiumfolie.

Umverpackung: Papierfaltschachtel. Jede Papierfaltschachtel enthält eine Packungsbeilage.

Packungsgrößen

10, 12, 20 und 24 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

85591.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt