

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thomapyrin® Brausetabletten
300 mg/200 mg pro Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Acetylsalicylsäure (Ph.Eur.), Paracetamol

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

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bei:
akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen

Hinweis:
Schmerzmittel sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Alter bzw. Körpergewicht	Einmaldosis	Tagesgesamtdosis
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	1 Brausetablette (entsprechend 300 mg Acetylsalicylsäure, 200 mg Paracetamol)	bis 4 Brausetabletten (entsprechend 1.200 mg Acetylsalicylsäure, 800 mg Paracetamol)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4–8 Stunden bis zu 4-mal täglich eingenommen werden.

Thomapyrin Brausetabletten werden in Flüssigkeit (z. B. in einem Glas Wasser) aufgelöst.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

Thomapyrin Brausetabletten sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Thomapyrin Brausetabletten sind kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder einem der sonstigen Bestandteile;
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde;
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren;

- bei aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren/Haemorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen;
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung;
- bei Leber- und Nierenversagen;
- bei schwerer Herzinsuffizienz;
- bei Kombination mit Methotrexat von 15 mg oder mehr pro Woche;
- bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz;
- bei Oxalat-Urolithiasis
- bei Eisenspeichererkrankungen
- bei Kindern unter 12 Jahren;
- während des dritten Trimesters der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe;
- Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen;
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion;
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: vor Behandlungsbeginn ist der Arzt oder Apotheker zu befragen. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.
- anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen): es kann zur verstärkter Blutungsneigung kommen;
- bei chronischem Alkoholmissbrauch;
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit);
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Gastrointestinale Wirkungen

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 zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer früheren Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere im höheren Alter sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulcera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikoide,

Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregations-Hemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulcera 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 Ulcera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit Komplikationen, Blutung oder Perforation (siehe Kapitel 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 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 Kapitel 4.5).

Sonstige Hinweise

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zur erneuter Einnahme führen und damit wiederum eine Fortdauer der Kopfschmerzen bewirken können.

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.

Die Langzeitanwendung der fixen Kombination kann bei gleichzeitiger Exposition mit nephrotoxischen Substanzen, vorbestehender Nierenschädigung, genetischer Disposition oder Syndromen, die zu einer Nierenschädigung disponieren, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine Analgetika-Nephropathie führen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei Patienten, die bereits zu geringer Harnsäureausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

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

Thomapyrin Brausetabletten können die Anzeichen einer Infektion überdecken.

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

Eine Überschreitung der empfohlenen Paracetamol-Dosis kann zu sehr schweren Leberschäden führen. Die Gabe eines Antidots sollte so rasch wie möglich erfolgen (siehe Kapitel 4.9).

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Medikamente kein Paracetamol enthalten. Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, muss der Arzt konsultiert werden.

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

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung der fixen Kombination bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor. Darüber hinaus soll Acetylsalicylsäure bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Reye-Syndroms sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure:

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulanzen: z. B. Warfarin, Heparin (Kontrolle der Blutgerinnung);
- Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel) oder nicht-steroidale Antiphlogistika/Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und orale Glucokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulcera und Blutungen.
- Digoxin, Lithium
- Antidiabetika: der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Methotrexat
- Valproinsäure
- Alkohol

Abschwächung der Wirkung:

- Diuretika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr)
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr)
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

Paracetamol:

- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamol-Dosis verringert werden.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, wie bestimmte Hypnotika und Epileptika (z. B. Gluthetimid, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin geboten. Das gleiche gilt bei potenziell hepatotoxischen Substanzen und Alkoholmissbrauch (siehe Kapitel 4.9).

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.
- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, wie z. B. Propanthelin, können Wirkungseintritt und Aufnahme von Paracetamol verzögern.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt und damit das Risiko schädlicher Wirkungen erhöht sein.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Auswirkungen auf Laborwerte:

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit des Kombinationspräparates in der Schwangerschaft vor, sondern nur Daten über die Anwendung der einzelnen Wirkstoffe.

Acetylsalicylsäure:

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

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

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

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Acetylsalicylsäure nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

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

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Kapitel 4.3).

Paracetamol:

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen von Paracetamol haben bisher keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten/Neugeborenen ergeben. Prospektive Daten zur Überdosierung während der Schwangerschaft zeigten keinen Anstieg des Risikos von Fehlbildungen, Reproduktionsstudien zur oralen Anwendung ergaben keinen Hinweis auf das Auftreten von Fehlbildungen oder Fetotoxizität.

Stillzeit

Acetylsalicylsäure und Paracetamol, die Wirkstoffe von Thomapyrin Brausetabletten gehen in die Muttermilch über. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol und Acetylsalicylsäure sind bisher nicht bekannt geworden. Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestellt 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 Behandlung reversibel.

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

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure sowie Paracetamol auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems

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

Selten bis sehr selten: schwerwiegende Blutungen wie z. B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Sehr selten: Veränderungen im Blutbild wie Thrombozytopenie, Agranulozytose, Leukopenie, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, Bronchospasmus, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödeme vor allem bei Asthmatikern, Hyperhydrosis, Nausea, Erythem

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Tinnitus, mentale Verwirrung und Somnolenz können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Ängstlichkeit, psychische Störungen

Erkrankungen des Auges

Nicht bekannt: Sehstörungen

Erkrankungen des endokrinen Systems

Sehr selten: Hypoglykämie

Erkrankungen des Verdauungstraktes

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

Gelegentlich: Durchfall, Flatulenz

Selten: Magen-Darmblutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darmgeschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, das Arz-

neimittel abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhungen der Leberwerte, Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgewebe

Sehr selten: schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema exsudativum multiforme).

Erkrankungen der Niere und des Harnableitenden Systems

Sehr selten: Nierenfunktionsstörung

Allgemeine Störungen

Gelegentlich: Schwäche

4.9 Überdosierung

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Personen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen (therapeutische Überdosierung) oder versehentliche Intoxikationen. Überdosierungen können zum Tode führen.

Symptomatologie:

Die Symptome einer Überdosierung von Thomapyrin Brausetabletten setzen sich aus den Symptomen der Intoxikationen mit den Einzelstoffen zusammen.

Acetylsalicylsäure:

Mäßige Intoxikation:

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung rückläufig sein.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

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.

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Billirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.

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

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Die Notfallbehandlung hat entsprechend der derzeitigen wissenschaftlichen Empfehlungen zu erfolgen.

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetyl-Cystein 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. Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden. Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika
ATC-Code: N02BA51

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nicht-steroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclo-Oxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten blockiert.

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

Acetylsalicylsäure und Paracetamol besitzen verschiedene sich ergänzende Wirkungsmechanismen und eine in etwa gleiche Wirkdauer. In verschiedenen Tierversuchen ist eine additive Wirkung für Analgesie und bei Hyperthermie belegt. In einer humanpharmakologischen Untersuchung konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung bestimmt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Thomapyrin® Brausetabletten

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

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

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht. Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speicherkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P 450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinomin, der normalerweise rasch durch Glutathion entgiftet und durch Cystein und Mercaptursäure gebunden wird. Im Falle einer massiven Intoxikation ist die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

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

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4–6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Eine relevante gegenseitige Beeinflussung der Kombinationspartner in Bezug auf die pharmakokinetischen Kennzahlen ist nach bisheriger Beobachtung nicht gegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Acetylsalicylsäure

In tierexperimentellen Untersuchungen traten neben den bereits unter „Nebenwirkungen“ beschriebenen Effekten Nierenschäden nach Verabreichung hoher Acetylsalicylsäuredosen auf. Acetylsalicylsäure wurde ausführlich in vitro und in vivo bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Ge-

samtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Gleiches gilt für Untersuchungen zur Kanzerogenität. Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierarten teratogene Wirkungen gezeigt (z. B. kardiale Missbildungen, skelettale Missbildungen und Bauchwanddefekte). Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit sind bei Nachkommen nach pränataler Exposition beschrieben worden.

Paracetamol

Im Tierversuch zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degenerationen des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metabolite, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen eingenommen werden.

Fälle von reversibler chronischer aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben. Orale Tagesdosen mit deutlich leberschädigender Wirkung liegen bei Nichtalkoholikern im Bereich von 5,8 g, wobei Intoxikationssymptome bereits 3 Wochen nach Einnahme aufreten können.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nicht-toxischen Dosisbereich. Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorogene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aromastoffe, Fumarsäure, Natriumhydrogencarbonat, Saccharin-Natrium, Povidon (K 25), wasserfreie Zitronensäure (Ph. Eur.), Laktose-Monohydrat, Ascorbinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 10 Brausetabletten

N 1

Originalpackung mit 20 Brausetabletten

N 2

Klinikpackung

6.6 Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Vertriebslinie Thomae
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon: 0 800/77 90 900
Telefax: 0 61 32/72 99 99
www.thomapyrin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

35799.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. Juli 2003

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin