



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Melabon® K

250 mg/250 mg/50 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe:

1 Tablette enthält 250 mg Acetylsalicylsäure, 250 mg Paracetamol und 50 mg Coffein

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Melabon® K wird angewendet bei leichten bis mäßig starken Schmerzen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Alter (bzw. Körpergewicht)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre	1–2 Tabletten (entsprechend 250–500 mg Acetylsalicylsäure, 250–500 mg Paracetamol und 50–100 mg Coffein)	bis 6 Tabletten (entsprechend 1500 mg Acetylsalicylsäure, 1500 mg Paracetamol und 300 mg Coffein)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4–8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) einnehmen. Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

Melabon® K soll ohne Befragen des Arztes nicht über längere Zeit oder in höheren Dosen angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde.
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforationen (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSARs bedingt waren.
- Aktive oder in der Vorgeschichte bekannte Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre/Haemorrhagien mit mindestens zwei

unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen.

- Krankhaft erhöhte Blutungsneigung.
- Leber- und Nierenversagen.
- Schwere Herzinsuffizienz.
- Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche.
- Schwere hepatozelluläre Insuffizienz.
- Kinder unter 12 Jahren.
- Drittes Trimester 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 bzw. der 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 zu verstärkter Blutungsneigung kommen;
- chronischem Alkoholmissbrauch;
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit);
- Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen);
- Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen);
- Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung).

Gastrointestinale Wirkungen

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

Während der Behandlung mit allen NSARs ist über schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, berichtet worden. Dies kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder ohne frühere schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

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, 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 Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen, wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibi-

toren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer, wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

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 NSARs 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 NSARs 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).

Sonstige Hinweise

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

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 Harnausscheidung 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 Abschnitt 4.2).

Bei Anwendung von NSARs 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 Abschnitt 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.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung der fixen Kombination bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor. Darüber hinaus soll Acetylsalicylsäure bei Kindern

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:

- Antikoagulantien (z. B. Warfarin, Heparin): erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung);
- Thrombozyten-Aggregationshemmer (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel) oder nicht-steroidale Antiphlogistika/Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und orale Glukokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulzera und Blutungen;
- Digoxin;
- Antidiabetika: Der Blutzuckerspiegel kann sinken;
- Methotrexat;
- Valproinsäure.

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, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher 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.
- Durch die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Wirkungseintritt und Aufnahme von Paracetamol verzögert werden.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Auswirkungen auf Laborwerte:

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung

mittels Glucose-Oxydase-Peroxidase beeinflussen.

Coffein

- wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen von Substanzen, wie Barbituraten, Antihistaminika etc.
- wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von Sympathomimetika, Thyroxin etc.
- kann die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nicht-steroidalen Antiphlogistika steigern.
- setzt die Ausscheidung von Theophyllin herab.
- erhöht das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen vom Typ des Ephedrin.
- Orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber, Barbiturate und Rauchen beschleunigen ihn.
- Gyrasehemmer des Chinoloncarbon säure-Typs können die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

4.6 Fertilität, 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 post-implantärem 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 Fötus 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 Abschnitt 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 Fötus/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.

Coffein

Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden. Tierexperimentelle Studien haben für sehr hohe Dosen an Coffein eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein, die Wirkstoffe von Melabon® K, gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden. 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

Melabon® K hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 Lymphsystems

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

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

Sehr selten:

Veränderungen im Blutbild, wie Thrombozytopenie, Agranulozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Hautreaktionen

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hautrötungen, Ödeme, Schweißausbrüche bis hin zu Urtikaria) eventuell mit Blutdruckabfall, Anfällen von Atemnot, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödemen vor allem bei Asthmatikern.

Erkrankungen des Nervensystems

Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Tinnitus und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems

Tachykardie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

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

Selten:

Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, das Arzneimittel abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

Schwere Hautreaktionen, wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema exsudativum multiforme).

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Für Deutschland:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Für Luxemburg:

Direction de la Santé – Division de la

Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

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 Melabon® K 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 Leberschmerzen 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 In-

suffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), der Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.

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

Coffein

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Es können zentralnervöse Symptome, wie Krampfanfälle und Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardie, Myokardschäden) auftreten.

Notfallbehandlung

- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle, intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. N-Acetyl-Cystein in den ersten 10 Stunden bei Verdacht auf eine Intoxikation mit Paracetamol. N-Acetyl-Cystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten;
- Überwachung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes und der Plasmakonzentrationen von Paracetamol und Salicylaten;
- forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5–8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l ($3,6$ mmol/l) (Erwachsene) > 300 mg/l ($2,2$ mmol/l) (Kinder);
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation;
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten;
- Hämodialyse;
- weitere symptomatische Behandlung.

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 Cyclooxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A_2 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, wäh-

rend die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

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 beim Menschen auf und steigert die analgetische Potenz von Acetylsalicylsäure und Paracetamol.

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. Die relative analgetische Wirkungsstärke der Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein wird in verschiedenen Studien zwischen 1,3 und 1,7 gegenüber der gleichen Menge ASS/Paracetamol (je 1) angegeben und führt zu einer entsprechenden Einsparung analgetischer Substanz. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein in verschiedenen Studien um 19–45% (Mittelwerte der Studien) verkürzt.

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. 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 Speichelskonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering.

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwe-

felsäure. 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-benzochinonimin, 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 Sulfatkonjugate (20 bis 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden.

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

Coffein zeigt eine Resorptionshalbwertszeit von 2–13 min und wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Enteral aufgenommenes Coffein ist praktisch vollständig bioverfügbar. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 30–40 min erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt zwischen 30 und 40 %. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,52–1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 4,1 und 5,7 h, sie zeigt jedoch starke inter- und intraindividuelle Schwankungen. Coffein und seine Metabolite werden vorwiegend renal eliminiert. 1-Methylharnsäure (12–38 %), 1-Methylxanthin (8–19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetabolite. Weniger als 2 % Coffein erscheint unverändert im Urin. 2–5 % des Coffeins werden über die Faeces ausgeschieden. Als Hauptmetabolit erscheint hier 1,7-Dimethylharnsäure. Bei Neugeborenen ist die Plasmahalbwertszeit auf bis zu 100 h verlängert.

Eine relevante gegenseitige Beeinflussung der drei Kombinationspartner in Bezug auf die pharmakokinetischen Kenndaten 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 Acetylsalicylsäure-Dosen auf.

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

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies 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 auftreten 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 tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Coffein

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Die tödlichen Coffein-Dosen liegen zwischen 3 und 10 g.

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, in-vitro ein chromosomenbrechendes Potential. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet jedoch 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 Coffein.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose; Talkum; Maisstärke; Hypromellose; hochdisperses Siliciumdioxid; Polydimethylsiloxan; Methylcellulose; Sorbinsäure (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 20 Tabletten in Durchdrückpackungen aus Triplex-PVC/Aluminium.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

MEDICE Pharma GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Telefon: (02371) 15 27 90
Telefax: (02371) 937-329
Internet: <http://www.medice.de>
e-mail: info@medice-pharma.de

8. Zulassungsnummer

5082.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

2. Mai 1984/27. April 2009

10. Stand der Information

April 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt