

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temagin[®] pac
250 mg/250 mg/50 mg pro Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 250 mg Paracetamol, 250 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.) und 50 mg Coffein.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 7,12 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen (wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 1 - 2 Tabletten Temagin pac (entsprechend 250 - 500 mg Paracetamol, 250 - 500 mg Acetylsalicylsäure und 50 - 100 mg Coffein) ein, wenn erforderlich bis zu dreimal täglich (in der Regel im Abstand von 4 bis 8 Stunden).

Die Tageshöchstdosis beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren dreimal 2 Tabletten Temagin pac (entsprechend 1500 mg Paracetamol, 1500 mg Acetylsalicylsäure und 300 mg Coffein).

Die Tabletten sind in etwas Flüssigkeit gelöst oder 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

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- wenn in der Vergangenheit auf die Anwendung von Salicylaten oder anderen NSAR mit Anzeichen von Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde (wie Nasenpolypen, Angioödem, Urtikaria)
- Magen- und Darm-Ulcera
- krankhaft erhöhte Blutungsneigung (z. B. Hämophilie)
- die letzten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

- Jugendliche ab 12 Jahre mit Varizellen oder Grippe-ähnlichen Erkrankungen, da das Risiko besteht, ein Reye-Syndrom zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.5)
- Kinder unter 12 Jahren
- Leber- und Nierenversagen
- schwere, unkontrollierte Herzinsuffizienz
- gleichzeitige Behandlung mit 15 mg oder mehr Methotrexat pro Woche (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten

- mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel
- mit Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, Nasenpolypen
- mit chronischen und wiederkehrenden Magen- oder Darmbeschwerden
- mit Magen-Darm-Ulcera in der Vorgeschichte, Magen-Darm-Blutungen oder –Perforationen
- mit Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe
- mit Leberfunktionsstörungen (z. B. aufgrund von chronischem Alkoholabusus, Hepatitis) (Child- Pugh A/B)
- mit Nierenfunktionsstörungen
- mit Gilbert-Syndrom
- unter gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, systemisch wirkendem Heparin, Thrombolytika und SSRIs (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8)
- mit Hyperthyreose
- vor chirurgischen Eingriffen
- mit niedrigem Glutathion-Spiegel
- mit Angststörungen (Risiko der Verschlimmerung)
- mit Arrhythmien (Risiko einer Tachykardie oder verstärktes Auftreten von Extrasystolen)
- mit vorbestehender Mastozytose, bei denen die Anwendung von Acetylsalicylsäure schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann (einschließlich Kreislaufschock mit Hautrötung und Hitzegefühl, Blutdruckabfall, Tachykardie und Erbrechen).

Wird die empfohlene Dosis überschritten, können Leberschäden die Folge sein.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig angewendete Arzneimittel kein Paracetamol enthalten.

Die hoch dosierte, nicht bestimmungsgemäße Langzeitanwendung von Schmerzmitteln kann bei vorbestehender Nierenschädigung das Risiko der Progression der Erkrankung erhöhen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem 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.

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

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

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Levothyroxin und Salicylaten sollte der Gesamtschilddrüsenhormonspiegel beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Temagin pac kann die Anzeichen einer Infektion überdecken.

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

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

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 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 (vor allem gastrointestinale Blutungen) ihren Arzt zu informieren, 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. Nicorandil, orale Kortikoide, Antikoagulanzen (wie z. B. Warfarin), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren 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 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 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).

Eine übermäßige Aufnahme von Coffein (z. B. in Kaffee, Tee, Nahrungsmitteln und anderen Arzneimitteln und Getränken) sollte während der Einnahme von Temagin pac vermieden werden (siehe Abschnitt 4.9).

Wenn Schmerzen und/oder Kopfschmerzen länger als 3 bis 4 Tage anhalten oder sich verschlimmern oder wenn neue Symptome oder Rötungen oder Schwellungen auftreten, sollte der Patient angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, da dies Zeichen einer schweren Erkrankung sein können.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Temagin pac

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten und Acetazolamid sollte aufgrund eines erhöhten Risikos für eine metabolische Azidose mit Vorsicht erfolgen.

Salicylate, besonders bei einer Dosierung über 2 g/Tag können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Transportproteinen verhindern und somit zu einer anfänglichen vorübergehenden Erhöhung von freien Schilddrüsenhormonen führen, gefolgt von einer allgemeinen Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels. Der Spiegel an Schilddrüsenhormonen sollte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen nach der Impfung mit dem Varicella-Impfstoff, Salicylate für 6 Wochen nicht anzuwenden. Bei der Anwendung von Salicylaten während einer Windpockeninfektion sind Fälle des Reye-Syndroms aufgetreten.

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und NSAR kann das Risiko eines Nierenversagens erhöhen.

Bei Patienten, bei denen gleichzeitig Nicorandil und NSAR, z. B. Acetylsalicylsäure und Lysinacetylsalicat, angewendet werden, besteht das erhöhte Risiko von schweren Komplikationen wie Ulzera, Perforationen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt (siehe Abschnitt 4.4).

Der Acetylsalicylsäure-Anteil kann die Wirkungen und Nebenwirkungen folgender Wirkstoffe verstärken:

- NSAR, Kortikoide oder gleichzeitiger Alkoholkonsum: erhöhtes Risiko von Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Magen-Darm-Blutungen)
- Digoxin, Lithium
- Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, Thrombolytika, SSRI: erhöhtes Blutungsrisiko (siehe Abschnitte 4.8 und 4.4)
- hypoglykämische Wirkstoffe z. B. Sulfonylharnstoffe, Valproinsäure, Methotrexat (siehe Abschnitt 4.3).

Der Acetylsalicylsäure-Anteil kann die Wirkungen folgender Wirkstoffe abschwächen:

- Diuretika (z. B. Aldosteronantagonisten)
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon, Benzbromaron)
- Antihypertensiva.

Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

Paracetamol

- Probenecid: verzögerte Elimination von Paracetamol, erhöhte Toxizität.
- Cholestyramin reduziert die Absorption von Paracetamol.

Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten anwenden, ist das Blutungsrisiko erhöht. Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten und Paracetamol anwenden, sollten hinsichtlich genügender Gerinnung und Blutungskomplikationen beobachtet werden.

Durch die gleichzeitige Anwendung von Leberenzym-Induktoren, wie z. B. Barbiturate, Antiepileptika und Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt für potenziell hepatotoxische Substanzen und bei Alkoholmissbrauch.

Die Absorptionsrate von Paracetamol kann reduziert werden, wenn eine gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln erfolgt, die die Magenentleerung verlangsamen und dadurch zu einem verzögerten Wirkungseintritt von Paracetamol führen können.

Ionenaustauscherharze (Cholestyramin) können die intestinale Resorption von Paracetamol vermindern und möglicherweise die Wirksamkeit von Paracetamol bei gleichzeitiger Einnahme verringern. Im Allgemeinen muss, wenn möglich, zwischen der Einnahme des Harzes und der Einnahme von Paracetamol ein Zeitabstand von mehr als 2 Stunden eingehalten werden.

Eine beschleunigte Magenentleerung, z. B. durch die gleichzeitige Verabreichung von Metoclopramid, führt zu einem Anstieg der Absorptionsrate und zu einem beschleunigten Wirkungseintritt von Paracetamol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin wird das Risiko für Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf Laborwerte

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

Coffein

Coffein wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen zahlreicher Substanzen, wie Barbituraten, Antihistaminika u.a.

Coffein wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von z. B. Sympathomimetika, Thyroxin etc.

Orale Kontrazeptiva, Cimetidin, Fluvoxamin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber.

Barbiturate und Rauchen beschleunigen ihn.

Die Ausscheidung von Theophyllin wird durch Coffein herabgesetzt.

Coffein erhöht das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen vom Typ des Ephedrin.

Die gleichzeitige Verabreichung von Gyrasehemmstoffen des Chinoloncarbonsäure-Typs kann die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Temagin pac bei Schwangeren vor, sondern nur Daten über die Anwendung der einzelnen Wirkstoffe (siehe unten). Während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft darf Temagin pac nur gegeben werden, wenn dies eindeutig notwendig ist. Während des dritten Trimesters ist die Gabe von Temagin pac kontraindiziert.

Acetylsalicylsäure

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

Daten aus epidemiologischen Studien geben Anlass zu Bedenken bezüglich eines erhöhten Risikos für Fehlgeburten und Missbildungen nach der Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern in der frühen Phase der Schwangerschaft.

Es wird angenommen, dass das Risiko mit zunehmender Dosis und Behandlungsdauer ansteigt. 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).

Während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft darf Temagin pac wegen des Acetylsalicylsäure-Anteils nicht gegeben werden, außer dies ist eindeutig notwendig. Wenn Acetylsalicylsäure von einer Frau, die versucht schwanger zu werden, angewendet wird oder wenn Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmstoffe

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

Folglich ist Acetylsalicylsäure während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Paracetamol

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Coffein

Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch bei Kaffeeegenuss 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 gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden und es kann zum Auftreten von Unruhe und schlechtem Schlaf kommen. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol und Acetylsalicylsäure sind bisher nicht bekannt geworden.

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

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass 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

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 Temagin pac 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

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

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100)	Selten (≥1/10 000, <1/1 000)
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität		Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel		Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Herzerkrankungen		Palpitationen	Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit	Erbrechen	Durchfall, Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Erschöpfung

Weitere Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe von Temagin pac werden im Folgenden benannt.

Acetylsalicylsäure:

Folgende Aufzählung umfasst auch solche Nebenwirkungen, die von Rheuma-Patienten unter hochdosierter Langzeittherapie beobachtet wurden.

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100)	Selten (≥1/10 000, <1/1 000)	Sehr selten (<1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Selten bis sehr selten: Schwerwiegende Blutungen wie z. B. intrazerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen, die		Blutungen wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen mit einer möglichen

			in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.		Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten. Thrombozytopenie, hämolytische Anämie bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie, Bilytopenie, aplastische Anämie, Knochenmarkinsuffizienz, Agranulozytose, Neutropenie, Leukopenie.
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen)	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Dyspnoe, Hypotension, anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem		
Endokrine Erkrankungen				Hypoglykämie	
Erkrankungen des Nervensystems					Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein; intrakranielle Blutungen mit möglicherweise tödlichem Ausgang, vor allem bei älteren Patienten.
Augenerkrankungen					Sehstörungen
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					nicht kardiogenes Lungenödem bei chronischer Anwendung und in Zusammenhang mit einer durch Acetylsalicylsäure ausgelösten Überempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magen-Darm-Beschwerden, wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen		Magen-Darmblutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darmgeschwüre,		erosive Gastritis, Oberbauchbeschwerden

			unter Umständen mit Blutung und Perforation und möglich bei jeglicher Dosierung von Acetylsalicylsäure und in Patienten mit oder ohne Warnsymptome oder Vorgeschichte von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen, insbesondere bei älteren Patienten.*		
Leber- und Gallenerkrankungen				Transaminasen-erhöhung, Leberfunktionsstörungen	Leberschädigung, hauptsächlich hepatozellulär, chronische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme)		Fixes Arzneimittel-exanthem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenfunktionsstörungen	

* Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, Acetylsalicylsäure abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren

Paracetamol:

Organsystemklassen (MedDRA)	Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10\ 000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose	Hämolytische Anämie insbesondere bei Patienten mit vorliegendem Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus bei Patienten, die allergisch auf NSAR reagieren	
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenerhöhung		Zytolytische Hepatitis, die zu einem akuten Leberversagen führen kann
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		schwere Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, fixes Arzneimittel-exanthem (siehe Abschnitt 4.4)	Hautausschlag

****** Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

Coffein:

Organsystemklassen (MedDRA)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaflosigkeit, Unruhe

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Ein erhöhtes Vergiftungsrisiko, bis hin zu tödlichem Ausgang, besteht für ältere Patienten, 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.

Symptome

Paracetamol

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.

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

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

Trotz fehlender signifikanter Frühsymptome sollten Patienten dringend zwecks einer sofortigen medizinischen Behandlung in ein Krankenhaus überwiesen werden.

Acetylsalicylsäure

Mäßige Intoxikation:

Hyperventilation, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Schwindel und Verwirrheitszustände, Kopfschmerzen.

Schwere Intoxikation:

Delirium, Tremor, Konvulsionen, Atemnot, Schweißausbrüche, Blutungen, Exsikkose, Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, des Elektrolythaushaltes, Hypoglykämie, Hyperthermie und Koma.

Bei Anwendung von hohen Dosen und entsprechender Disposition kann es zu Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sowie zur Natrium- und Wasserretention kommen.

Coffein

Vergiftungssymptome können ab 1 g (15 mg/kg) Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Üblicherweise sind Tremor und Ruhelosigkeit frühe Symptome einer Coffeivergiftung, gefolgt von Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Verwirrheitszuständen. Bei schwerer Intoxikation können Delirium, Krampfanfälle, Herz-Kreislauf-Reaktionen (supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien), Myokardschäden sowie Hypokaliämie und Hyperglykämie zusätzlich auftreten.

Therapie

Paracetamol

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie N-Acetylcystein sinnvoll. N-Acetylcystein 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.

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

Acetylsalicylsäure

Die Behandlung sollte mit allgemeinen Maßnahmen begonnen werden (Gabe von Aktivkohle, Magenspülung). Eine forcierte Diurese sollte vermieden werden, da die Salicylatausscheidung nicht gesteigert wird und ein Lungenödem verursachen kann. Natriumbicarbonat- und Kaliumchlorid-Infusionen können gegeben werden. Die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure kann durch Dialyse verringert werden.

Coffein

Zentralnervöse Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden. Eine supraventrikuläre Tachykardie kann durch intravenöse Gabe von Betarezeptoren-Blockern, wie Propranolol kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika/Acetylsalicylsäure, Kombinationen exklusive Psycholeptika, ATC-Code: N02BA51

Acetylsalicylsäure

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

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans, angewendet. Dafür werden generell hohe Dosierungen von 4 bis 8 g pro Tag auf mehrere Einzeldosen verteilt benutzt.

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

Paracetamol

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der zerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner inhibiert Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Coffein

Coffein hebt beim Menschen kurzfristig Ermüdungserscheinungen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

Coffein wirkt nach Gabe therapeutischer Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren. Dadurch wird die hemmende Wirkung von Adenosin auf das ZNS vermindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Paracetamol

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom 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.

Elimination

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 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.

Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Coffein

Resorption

Nach oraler Gabe wird Coffein rasch und nahezu vollständig resorbiert ($t_{1/2}$ = 2 bis 13 Minuten) und ist praktisch vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme von 5 mg/kg Körpergewicht wurde die $C_{\max}$ innerhalb 30 bis 40 Minuten erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 und 40 % und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52 bis 1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Biotransformation/Elimination

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, wobei intra- und interindividuelle Schwankungen zu Werten von bis zu 9 oder 10 Stunden geführt haben.

Coffein und seine Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn, gesammelt über 48 Stunden, fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, wovon nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein war. 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 bis 5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit wurde 1,7-Dimethylharnsäure identifiziert, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Fixe Kombination

Aufgrund der relativen analgetischen Wirkungsstärke der fixen Kombination von Paracetamol und Coffein (1,3 bis 1,7) verglichen mit der gleichen Menge Paracetamol (= 1) ist eine entsprechende Einsparung an analgetischer Wirksubstanz möglich. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein um 19 bis 45 % (Mittelwerte verschiedener Studien) verkürzt.

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 Epithelzellnekrosen, Magen-Darm-Geschwüren und Blutungen (Acetylsalicylsäure) sowie interstitieller Nephritis und eine hepatotoxische Wirkung (Paracetamol) berichtet. Im Tierexperiment ruft Coffein bei längerfristiger Gabe in hohen, therapeutisch nicht relevanten Dosen, Geschwüre im Gastrointestinaltrakt, Leber- und Nierenschäden hervor.

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 Tumor erzeugendes Potential

Acetylsalicylsäure zeigte einige Hinweise auf Genotoxizität, diese wurden jedoch in Langzeitbewertungen zur Karzinogenität nicht bestätigt. Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d. h. nicht toxischen Dosisbereich. Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol wurde gemäß IARC als nicht-genotoxisch und nicht-kanzerogen klassifiziert.

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

Reproduktionstoxizität

Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein passieren die Plazenta.

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

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt.

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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Gelatine

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 Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung in Faltschachtel
Packung mit 10 Tabletten
Packung mit 20 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

2747.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. März 1983/14. Oktober 2003

10. STAND DER INFORMATION

12/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.