

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Togal Kopfschmerz-Brause + Vitamin C, Brausetabletten

Wirkstoffe: Acetylsalicylsäure 500 mg, Ascorbinsäure 150 mg, Coffein 50 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Acetylsalicylsäure, Ascorbinsäure, Coffein

1 Brausetablette enthält:

Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.)	500,00 mg
Ascorbinsäure (Vitamin C)	150,00 mg
Coffein	50,00 mg

Dieses Arzneimittel enthält 305,3 mg Sorbitol pro Brausetablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen wie z.B. Kopfschmerzen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis für

Erwachsene und Jugendliche über 18 Jahren: 1 Brausetablette (entsprechend 500 mg Acetylsalicylsäure, 150 mg Ascorbinsäure und 50 mg Coffein).

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

Die maximale Tagesdosis sollte 6 Brausetabletten (entsprechend 3000 mg Acetylsalicylsäure, 900 mg Ascorbinsäure und 300 mg Coffein) nicht überschreiten.

Togal Kopfschmerz-Brause + Vitamin C soll längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Togal Kopfschmerz-Brause + Vitamin C darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt aufgelöst in Flüssigkeit.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Total Kopfschmerz-Brause + Vitamin C oder der herstellungsbedingten Verunreinigungen
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren
- aktive oder in der Vorgeschichte bekannte Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre/Haemorrhagie 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
- während des dritten Trimesters der Schwangerschaft
- Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre.

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
- Magen- oder Darmgeschwüren oder Magen-Darm-Blutungen in der Vorgeschichte
- 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
- gleichzeitiger Therapie mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln
- Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen)
- Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung)
- Bei Hyperthyreose (Gefahr der Coffein Nebenwirkungen) sollte das Schmerzmittel nur auf ärztliche Anordnung eingenommen werden.

Gastrointestinale Wirkungen (Acetylsalicylsäure)

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, 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 Kortikoide, Antikoagulantien 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 Kapitel 4.3 Gegenanzeigen) 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 Wechselwirkungen).

Sonstige Hinweise (Acetylsalicylsäure)

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

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert eingenommen werden.

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 (s. Abschnitt 4.2).

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

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, muss der Arzt konsultiert werden.

Kinder und Jugendliche (Acetylsalicylsäure)

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Reye-Syndroms sein.

Sonstige Hinweise (Ascorbinsäure)

Ascorbinsäure sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Oxalat-Urolithiasis
- bei Eisen-Speichererkrankungen (z.B. Thalassämie, Hämochromatose)

Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält 459,1 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Brausetablette, entsprechend 23 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale empfohlene Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 138 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Total Kopfschmerz-Brause + Vitamin C ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten

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)
- Thrombozytenaggregationshemmer (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).

Coffein

Coffein wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen zahlreicher Substanzen, wie z.B. Barbituraten, Antihistaminika etc. Coffein wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von z.B. Sympathomimetika, Thyroxin etc. Bei Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum können die Wechselwirkungen im Einzelnen unterschiedlich und nicht voraussehbar sein (z.B. Benzodiazepine). Orale Kontrazeptiva, Cimetidin 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 Abhängigkeitspotential von Substanzen vom Typ des Ephedrin.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass dieses Risiko mit der Dosis und der Anwendungsdauer steigt.

Acetylsalicylsäure und Coffein passieren die Plazenta.

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 **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 thrombozytenaggregationshemmender 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).

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

Stillzeit

Die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Ascorbinsäure, Coffein und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen 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 Acetylsalicylsäure und Ascorbinsäure sind bisher nicht bekannt geworden. Bei gelegentlicher Anwendung der empfohlenen Dosis ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich. 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

Da bei der Anwendung von Tegal Kopfschmerz-Brause + Vitamin C in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel oder Übelkeit auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeugs und zur Bedienung von Maschinen einge-

schränkt sein. Bei der einmaligen oder kurzfristigen Einnahme gemäß Dosierungsanleitung sind Auswirkungen auf Kraftfahrer oder auf die Bedienung von Maschinen nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, Ascorbinsäure (Vitamin C) bzw. Coffein.

Für Acetylsalicylsäure beziehen sich die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Acetylsalicylsäure

Erkrankungen des Verdauungstraktes

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, Acetylsalicylsäure abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Sehr selten:

Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen des Blutes

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. intrazerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischer Schock, Quincke-Ödeme vor allem bei Asthmatikern.

Erkrankungen der Haut

Sehr selten:

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

Coffein

Der Coffeinanteil in Tonal Kopfschmerz-Brause + Vitamin C kann zu Schlaflosigkeit, innerer Unruhe, Pulsbeschleunigung und Magenbeschwerden führen.

Kombination

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch die fixe Kombination Umfang und Art der Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen verstärkt oder im Spektrum erweitert werden.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>.

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Acetylsalicylsäure

Mit einer Intoxikation muss bei älteren Personen und vor allem bei Kleinkindern gerechnet werden (therapeutische Überdosierung oder häufige versehentliche Intoxikationen können bei ihnen tödlich wirken).

Symptomatologie:

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.

Notfallbehandlung:

- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle
- Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes
- forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5 - 8) bei Plasmasalicylatkonzentration $> 500 \text{ mg/l}$ ($3,6 \text{ mmol/l}$) (Erwachsene) bzw. $> 300 \text{ mg/l}$ ($2,2 \text{ mmol/l}$) (Kinder)
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation

- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten
- weitere symptomatische Behandlung

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. Neben der Durchführung einer Magenspülung und der Gabe von Aktivkohle erfolgt die symptomatische Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika

ATC-Code: N02BA01

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 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.

Ascorbinsäure (Vitamin C)

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ascorbinsäure (Vitamin C)

ATC-Code: A11G A01

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Acetylsalicylsäure zeigte Ascorbinsäure in klinischen Studien Hinweise auf eine protektive Wirkung bezüglich Acetylsalicylsäure-induzierten Magenschleimhautläsionen.

Coffein

Pharmakotherapeutische Gruppe: Xanthin-Derivate

ATC-Code: N06B C

Coffein ist ein Xanthinderivat, das nach 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 der Acetylsalicylsäure.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinal-Trakt 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.

Ascorbinsäure (Vitamin C)

Ascorbinsäure wird im proximalen Dünndarm konzentrationsabhängig resorbiert. Mit steigender Einzeldosis sinkt die Bioverfügbarkeit auf 60 bis 75 % nach 1 g, auf ca. 40 % nach 3 g bis hinunter auf ca. 16 % nach 12 g. Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora überwiegend zu CO₂ und organischen Säuren abgebaut.

Bei gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische Turnover von 40 bis 50 mg/Tag bei Plasmakonzentrationen von 0,8 bis 1,0 mg/dl erreicht. Der tägliche Gesamt-Turnover beträgt etwa 1 mg/kg KG. Bei extrem hohen oralen Dosen werden nach ca. 3 Stunden kurzfristig Plasmakonzentrationen bis zu 4,2 mg/dl erreicht.

Unter diesen Bedingungen wird Ascorbinsäure zu über 80 % unverändert im Harn ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt im Mittel 2,9 Stunden. Die renale Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und anschließende Rückabsorption im proximalen Tubulus. Obere Grenzkonzentrationen bei gesunden Erwachsenen sind bei Männern $1,34 \pm 0,21$ mg und bei Frauen $1,46 \pm 0,22$ mg Ascorbinsäure/dl Plasma.

Der Gesamtkörpergehalt an Ascorbinsäure beträgt nach hoher Zufuhr von etwa 180 mg täglich mindestens 1,5 g. Ascorbinsäure reichert sich in Hypophyse, Nebennieren, Augenlinsen und weißen Blutkörperchen an.

Coffein

In einer humanpharmakologischen Untersuchung konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung von Coffein bestimmt werden. Die relative analgetische Wirkungsstärke einer Kombination von Acetylsalicylsäure und Coffein wird in verschiedenen Studien zwischen 1,3 und 1,7 gegenüber der gleichen Menge Acetylsalicylsäure (=1) angegeben und führt zu einer entsprechenden Einsparung analgetischer Substanz. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung der Acetylsalicylsäure wird durch Coffein in verschiedenen Studien um 19 - 45 % (Mittelwerte der Studien) verkürzt. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen analgetischen Wirkung der Acetylsalicylsäure wird durch Coffein im Verhältnis auf die Hälfte gekürzt.

Coffein zeigt eine Resorptionshalbwertszeit von 2 - 13 min. und wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach Einnahme einer Dosis von 5 mg/kg wurde die C_{max} innerhalb von 30 - 40 min. erreicht, sie lag bei 9 - 10 µg/ml. Oral verabreichtes Coffein ist praktisch vollständig bioverfügbar.

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

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

ten nur 2 - 5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit trat die 1,7-Dimethylharnsäure auf, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Kombination

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 Acetylsalicylsäuredosen 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. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

Ascorbinsäure (Vitamin C)

Basierend auf Studien zur Toxizität nach einmaliger und wiederholter Verabreichung, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Coffein

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird.

Im Tierexperiment ruft Coffein bei längerfristiger Gabe in hohen therapeutisch nicht relevanten Dosen Geschwüre im Gastrointestinal-Trakt, Leber- und Nierenschäden hervor.

Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse kann eine Verstärkung der gastrointestinalen Reizwirkung der Kombination gegenüber den Einzelsubstanzen nicht ausgeschlossen werden.

In einer 6-Monatsstudie mit der Kombination Acetylsalicylsäure - Paracetamol - Coffein an der Ratte traten keine unerwarteten toxischen Effekte auf. Ob ein erhöhtes Risiko der Ausbildung einer Analgetikanephropathie besteht, ist bisher nicht untersucht.

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

Bei sehr hohen Coffein-Dosen wurden bei verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der fruchtschädigenden Wirkung beobachtet.

Kombination

Langzeituntersuchungen mit der Kombination der drei Stoffe wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat, Citronensäure, Sorbitol (Ph.Eur.), Maisstärke, Povidon K 17, Natriumcycamat, Zitronenaroma, Saccharin-Natrium, Chinolingelb E 104.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Togonal Kopfschmerz-Brause + Vitamin C beträgt 18 Monate.

Nach Anbruch ist Togonal Kopfschmerz-Brause + Vitamin C 3 Monate haltbar

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 oder 20 Brausetabletten in Röhrchen (Polypropylen) verschlossen mit Stopfen (Polyethylen), die mit einem Trockenmittel (Silicagel) ausgestattet sind. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inhaber der Zulassung

Krüger GmbH & Co. KG

Senefelderstraße 44

D-51469 Bergisch Gladbach

8. ZULASSUNGSNUMMER

6498069.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

06/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig