



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aspirin® Coffein

500 mg/50 mg Tabletten Acetylsalicylsäure/
Coffein

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält: 500 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.) und 50 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen, z.B. Kopfschmerzen, Zahn- und Regelschmerzen
- Entzündungen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamt-dosis
Erwachsene	1 Tablette (entsprechend 500 mg Acetylsalicylsäure und 50 mg Coffein)	Bis zu 3 Tabletten (entsprechend 1500 mg Acetylsalicylsäure und 150 mg Coffein)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von etwa 6 Stunden bis zu 3 x täglich eingenommen werden. Die Gesamttagesdosis darf nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden in Wasser zerfallen, möglichst nach der Mahlzeit, eingenommen. Es wird empfohlen, reichlich Wasser (1/2 bis 1 Glas) nachzutrinken. Die Einnahme soll nicht auf nüchternen Magen erfolgen.

Aspirin Coffein soll nicht länger als 4 Tage ohne Befragen des Arztes eingenommen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung Acetylsalicylsäure sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.4)

Patienten mit Nierenfunktionsstörung Acetylsalicylsäure sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, andere Salicylate, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Asthmaanfälle in der Vergangenheit, die durch die Verabreichung von Salicylaten

oder Substanzen mit ähnlicher Wirkung, insbesondere nichtsteroidalen Antiphlogistika, ausgelöst wurden;

- akute gastrointestinale Ulcera;
- hämorrhagische Diathese;
- Leber- und Nierenversagen;
- schwere, nicht eingestellte Herzinsuffizienz;
- schwere kardiovaskuläre Erkrankung;
- schwere, nicht eingestellte Hypertonie;
- Kombination mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5);
- letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Analgetika/Antiphlogistika/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe (siehe Abschnitt 4.3);
- bei Bestehen von Allergien (z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber), Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenspolypen) oder chronischen Atemwegserkrankungen;
- bei gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulantien (siehe Abschnitt 4.5);
- bei gastrointestinalen Ulcera oder -Blutungen in der Vorgeschichte;
- bei eingeschränkter Leberfunktion;
- bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit verminderter kardiovaskulärer Durchblutung (z.B. renale Gefäßerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, Volumenverlust, größere Operationen, Sepsis oder schwere Blutungsergebnisse): Acetylsalicylsäure kann das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines akuten Nierenversagens weiter erhöhen;
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen); es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen;
- bei Patienten mit schwerem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel: Acetylsalicylsäure kann eine Hämolyse oder eine hämolytische Anämie induzieren. Das Risiko einer Hämolyse kann durch Faktoren wie z.B. hohe Dosierung, Fieber oder akute Infektionen erhöht werden.

Coffein soll nur in niedriger Dosierung (ca. 100 mg) bzw. unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden:

- bei Herzarrhythmien wie Sinus-Tachykardien/Extrasystolen (Gefahr der Verstärkung);
- bei Leberzirrhose (Gefahr der Coffein-Akkumulation);
- bei Schilddrüsenüberfunktion (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen);
- bei Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung).

Worauf müssen Sie noch achten?

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 Nie-

renversagens (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.

Kinder und Jugendliche

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 lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulantien/Thrombolytika: Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolyse-Therapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen aufmerksam geachtet werden.
- Thrombozytenaggregationshemmer, z.B. Ticlopidin, Clopidogrel: erhöhtes Risiko für Blutungen.
- Andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulcera und Blutungen.
- Systemische Glukokortikoide (mit Ausnahme von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen.
- Alkohol: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulcera und Blutungen.
- Digoxin: Erhöhung der Plasmakonzentration.
- Antidiabetika: der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Methotrexat: Verminderung der Ausscheidung und Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Salicylate (siehe Abschnitt 4.3).
- Valproinsäure: Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Salicylate.
- Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen aufgrund synergistischer Effekte.
- Arzneimittel mit tachykarden Wirkungen (z.B. Sympathomimetika, Thyroxin etc.).
- Arzneimittel mit Wirkstoffen vom Ephedrintyp: das Abhängigkeitspotential wird erhöht.

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).
- Arzneimittel mit sedativen Wirkungen, z.B. Barbiturate, Antihistaminika.

Sonstige Wechselwirkungen mit Coffein:

- 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 Coffeinabbau in der Leber.
- Barbiturate und Rauchen beschleunigen den Coffeinabbau in der Leber.
- Die Ausscheidung von Theophyllin wird durch Coffein herabgesetzt.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Gyrasehemmstoffen des Chinoloncarbon säure-Typs kann die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.
- Cytochrom P450 1A2 ist als Hauptenzym am Metabolismus von Coffein beteiligt. Daher kann Coffein mit Substanzen, die über das Enzym verstoffwechselt werden, interagieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Acetylsalicylsäure

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung ungünstig beeinflussen. Aufgrund von Daten aus epidemiologischen Studien ergeben sich Bedenken hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Fehlgeburten und für Fehlbildungen nach der Einnahme von Prostaglandinsynthesehemmern in der Frühschwangerschaft. Es wird angenommen, dass dieses Risiko mit der Dosis und der Anwendungsdauer zunimmt.

Die verfügbaren epidemiologischen Daten für Acetylsalicylsäure deuten auf ein erhöhtes Risiko für Gastroschisis hin.

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Während des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft darf Acetylsalicylsäure nicht gegeben werden, außer dies ist eindeutig notwendig. Frauen mit Kinderwunsch oder Frauen im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft sollten bei Einnahme acetylsalicylsäurehaltiger Arzneimittel die Dosis niedrig und die Behandlung so kurz wie möglich halten.

Während des 3. Trimenon der Schwangerschaft ist eine Exposition mit Prostaglandinsynthese-Hemmstoffen mit folgenden Risiken verbunden:

- beim Feten:
 - kardiopulmonare Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonarer Hypertonie)
 - renale Dysfunktion, die bis zum Nierenversagen mit Oligohydramniosis fortschreiten kann
- bei der Mutter und beim Kind am Ende der Schwangerschaft:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein anti-aggregatorischer Effekt, der auch schon bei sehr geringer Dosierung auftreten kann

- Hemmung der Wehentätigkeit, die zu einer verzögerten oder verlängerten Geburt führen kann

Folglich ist Acetylsalicylsäure während des 3. Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Coffein

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 und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, ist bei gelegentlicher Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestellt werden. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden.

Fertilität

Es gibt Hinweise, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, durch einen Effekt auf die Ovulation eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität hervorrufen können. Dieser Effekt ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Tierexperimentelle Studien haben für sehr hohe Dosen an Coffein eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Aspirin Coffein hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Acetylsalicylsäure

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
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 aufgrund der verfügbaren Datenlage nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

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

Hämolyse und hämolytische Anämie wurden bei Patienten mit schwerem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel berichtet. Blutungen wie z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hautblutungen oder Blutungen des Urogenitaltraktes mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig:

Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten:

Gastrointestinale Ulcera, die sehr selten zur Perforation führen können.

Gastrointestinale Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Gastrointestinale Entzündungen.

Nicht bekannt:

Bei Vorschädigungen der Darmschleimhaut kann es zur Ausbildung multipler Membranen im Darmlumen mit potentiell nachfolgender Stenosierung kommen (insbesondere bei Langzeitbehandlung).

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt:

Der Coffeinanteil kann zu Schlaflosigkeit und innerer Unruhe führen.

Auch bei weniger Empfindlichen können bei Dosen von über 200 mg Coffein Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Verstärkung des physiologischen Tremors auftreten.

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung von Acetylsalicylsäure sein (siehe Abschnitt 4.9).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen z.B. Hautausschlag, Juckreiz.

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie schwere Hautreaktionen (bis hin zu Erythema exudativum multiforme).

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen des Respirationstrakts, des Gastrointestinaltrakts und des kardiovaskulären Systems, vor allem bei Asthmatikern.

Symptome können sein: Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, Rhinitis, verstopfte Nase, anaphylaktischer Schock oder Quincke-Ödeme.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten:

Transiente Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenerhöhung

Herzerkrankungen:

Nicht bekannt:

Flush, Hypertonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden berichtet.

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

Die Symptomatik der Intoxikation mit einer Kombination aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Coffein zeigt die Erscheinung der Überdosierungen beider Einzelsubstanzen.

- Eine Salicylat-Toxizität kann aus chronischer, therapeutischer Überdosierung resultieren sowie aus potenziell lebensbedrohlicher, akuter Vergiftung (Überdosierung durch versehentliche Einnahme bei Kindern bis zur unbeabsichtigten Intoxikation).
- Chronische Vergiftungen durch Salicylat können tückisch sein, da die Anzeichen und Symptome unspezifisch sind. Eine leichte Salicylat Intoxikation tritt in der Regel nach einer wiederholten Einnahme hoher Dosen (> 100 mg / kg / Tag über 2 Tage können toxisch sein) auf. Symptome umfassen Benommenheit, Schwindel, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und Verwirrung und können durch Dosisreduktion kontrolliert werden.
- Das Hauptmerkmal einer akuten Intoxikation ist eine schwere Störung des Säure-Basen-Haushaltes, die mit dem Alter und dem Grad der Vergiftung variiert. Das häufigste Anzeichen für eine akute Vergiftung bei einem Kind ist eine metabolische Azidose. Der Schweregrad der Vergiftung lässt sich allein anhand der Plasmakonzentration nicht einschätzen. Die Absorption von Acetylsalicylsäure kann aufgrund reduzierter Magenentleerung, Bildung von Konkrementen im Magen, oder als Ergebnis der Einnahme magensaftresistenter Präparate verzögert werden. Tinnitus kann bei Plasma-Konzentrationen von 150 bis 300 µg/ml auftreten. Weitere schwere Nebenwirkungen können bei Konzentrationen über 300 µg/ml auftreten.
- Die pathophysiologischen Wirkungen einer Salicylat-Vergiftung sind komplex.

- Eine leichte bis mittelschwere Intoxikation manifestiert sich durch Übelkeit, Erbrechen Tachypnoe, Hyperventilation, respiratorische Alkalose und Diaphoresis.
- Anzeichen einer mittelschweren bis schweren Intoxikation sind: respiratorische Alkalose mit kompensatorischer metabolischer Azidose, Hyperpyrexie, beeinträchtigter Glukose-Stoffwechsel und Ketose, Tinnitus, Taubheit, gastrointestinale Blutungen, Erkrankungen der Atemwege (von Hyperventilation bis hin zum Atemstillstand), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (von Arrhythmie bis hin zum kardiovaskulären Schock), Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts (von Dehydrierung bis hin zum Nierenversagen), hämatologische Erkrankungen (von Hemmung der Thrombozytenfunktion bis hin zu Koagulopathie), toxische Enzephalopathie und ZNS-Depression (von Lethargie bis Koma und Krampfanfällen).
- Die Behandlung einer Acetylsalicylsäure-Intoxikation erfolgt abhängig von der Ausprägung, dem Schweregrad und den klinischen Symptomen entsprechend standardisierter Vorgehensweisen bei Vergiftungen. Erste Notfallmaßnahmen sollten die beschleunigte Ausscheidung des Medikaments sowie die Wiederherstellung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sein.

Bei Überdosierungen mit Coffein können Vergiftungssymptome, z.B. zentralnervöse Symptome wie Krampfanfälle und Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardie, Myokardschäden), auftreten, die einer symptomatischen Therapie bedürfen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen 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 0,3 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.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten blockiert. Aus diesem Grund werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indika-

tionen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

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. Coffein hebt kurzfristig Ermüdungserscheinungen beim Menschen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit. Die direkten Effekte von Coffein, verursacht durch erhöhten Tonus und Widerstand der cerebralen Gefäße, können bei bestimmten Formen des Kopfschmerzes zur Schmerzlinderung beitragen.

Die Gabe von Acetylsalicylsäure in Kombination mit Coffein führt zur Einsparung von 30 bis 40 % Acetylsalicylsäure bei gleicher analgetischer Wirkung. Bei Einnahme von 500 mg Acetylsalicylsäure plus 50 mg Coffein erhöht sich im Vergleich zur alleinigen Gabe von Acetylsalicylsäure deren Resorptionsgeschwindigkeit leicht und führt damit zu einem schnelleren Wirkungseintritt. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass ein mögliches Abhängigkeitspotential von Analgetika durch Coffein verstärkt werden kann.

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 18–30 min. beziehungsweise 0,72–2 h erreicht. Diese angegebenen Zeiten sind abhängig von der Darreichungsform.

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, Gentsinsäure und Gentsursäure.

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 h, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 h beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

Auch Coffein wird oral rasch und vollständig resorbiert und zeigt eine Resorptionshalbwertszeit von 2 bis 13 min. Coffein wird im Organismus teilweise demethyliert und oxidiert und entweder als Methylharnsäure oder als Monomethylxanthin durch die Niere ausgeschieden.

Coffein und seine Metabolite werden vorwiegend renal eliminiert. 1-Methylharnsäure (12–38 %), 1-Methylxanthin (8–19 %) und 5-Acetylsamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetabolite. Weniger als 2 % Coffein erscheint unverändert im Urin. 2–5 % des Coffeins werden über die Fae-

ces ausgeschieden. Als Hauptmetabolit erscheint hier 1,7-Dimethylharnsäure (44 %). Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen rund 4,1 und 5,7 h und zeigt starke inter- und intraindividuelle Schwankungen. Enteral aufgenommenes Coffein ist praktisch vollständig bioverfügbar. Maximale Plasmaspiegel (9–10 µg/ml) werden nach Gabe von 5 mg/kg Körpergewicht innerhalb von 30 bis 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 Plasmamembran und tritt auch in die Muttermilch über.

Bei Neugeborenen ist die Plasmahalbwertszeit auf bis zu 100 h verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Acetylsalicylsäure

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert. Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen Nierenschädigungen und gastrointestinale Ulcera hervorgerufen hervorgeführt. Acetylsalicylsäure wurde angemessen auf Mutagenität und Kanzerogenität untersucht; es wurden keine relevanten Hinweise auf mutagenes oder karzinogenes Potenzial festgestellt.

Salicylate haben bei einer Reihe von Tierpezies teratogene Wirkungen gezeigt. Es wurden Implantationsstörungen, embryotoxische und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit der Jungtiere nach pränataler Exposition angegeben.

Coffein

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

Eine gegenseitige Verstärkung der toxikologischen Eigenschaften der beiden Kombinationspartner konnte nicht beobachtet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Cellulosepulver.

6.2 Inkompatibilitäten

keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Aluminium-Blister Papier kaschiert
Originalpackung mit 20 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6245428.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.09.1999/25.08.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt