

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thomapyrin® mit Ascorbinsäure - Brausetabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Brausetablette enthält 300 mg Acetylsalicylsäure, 200 mg Paracetamol und 300 mg Ascorbinsäure (Vitamin C).

Sonstige Bestandteile: 1 Brausetablette enthält 200 mg Laktose-Monohydrat und 1.550 mg Natriumhydrogencarbonat (entsprechend ca. 400 mg Natrium)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Runde, weiße Brausetabletten mit abgeschrägten Kanten und Bruchrille.

Die Brausetablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schmerzzustände (wie z. B. Kopf- und Gliederschmerzen) und Fieberzustände bei Erkältungskrankheiten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Mögliche unerwünschte Wirkungen können dadurch minimiert werden, dass die kleinste noch wirksame Dosis für die kürzeste notwendige Dauer verabreicht wird.

Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 14. Lebensjahr:

1-2 Brausetabletten, bis zu 4 Brausetabletten täglich

Jugendliche von 12 bis 13 Jahren:

½-1 Brausetablette, bis zu 3 Brausetabletten täglich

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen (ab 65 Jahren)

Bei älteren Personen ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Personen die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden.

Kinder unter 12 Jahren

Thomapyrin mit Ascorbinsäure ist kontraindiziert bei Kindern unter 12 Jahren.

Leberfunktionsstörungen

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; es wird empfohlen, das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Thomapyrin mit Ascorbinsäure kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörungen

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; es wird empfohlen, das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist Thomapyrin mit Ascorbinsäure kontraindiziert.

Art der Anwendung

Die Brausetabletten werden in einem Glas Wasser gelöst und getrunken.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer soll auf die Erkrankungsdauer beschränkt werden. Thomapyrin mit Ascorbinsäure darf bei Schmerzen nicht länger als 3-4 Tage und bei Fieber nicht länger als 3 Tage ohne ärztliche Anordnung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Thomapyrin mit Ascorbinsäure darf nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Salicylate und Paracetamol oder Ascorbinsäure sowie gegen einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels;
- von Patienten mit seltenen hereditären Zuständen, bei denen Bestandteile des Arzneimittels zu Unverträglichkeit führen (siehe Abschnitt 4.4);
- von Patienten, die nach der Anwendung von Salicylaten oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) Symptome wie Asthma, Rhinitis, Angioödeme oder Urtikaria entwickelten;
- bei bestehenden Magen- oder Duodenalulzera;
- bei hämorrhagischer Diathese;
- bei starken Blutungen oder Blutungsrisiko (z.B. vor chirurgischen Eingriffen – der thrombozytenaggregationshemmende Effekt ist zu beachten, siehe Abschnitt 4.4);
- bei schwerer Herzinsuffizienz;
- bei schwerer Leberinsuffizienz;
- bei übermäßigem bzw. chronischem Alkoholgenuß;
- bei schwerer Niereninsuffizienz;
- bei Methotrexat-Behandlung mit einer Dosierung von 15 mg pro Woche oder mehr;
- bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel (siehe Abschnitt 4.4);
- bei Oxalaturolithiasis;
- bei Eisenspeicherstörungen;
- im letzten Trimenon der Schwangerschaft;
- von Kindern oder Jugendlichen mit Windpocken oder Grippe (Influenza) wegen des Risikos der Entwicklung eines Reye-Syndroms (siehe Abschnitt 4.4);
- von Kindern unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thomapyrin mit Ascorbinsäure darf nur nach ärztlicher Verschreibung eingenommen werden

- bei bestehenden, chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden;
- bei gastrointestinalen Ulzera, Blutungen oder Perforationen in der Anamnese;
- bei Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis und Nasenpolypen;
- bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, systemisch wirkendem Heparin, Thrombolytika;
- bei Herzinsuffizienz;

- bei Hypotonie;
- bei eingeschränkter Leberfunktion (z. B. Zustand nach Hepatitis);
- bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Nierenschäden durch Vorerkrankungen;
- bei Gilbert-Syndrom;
- bei Diabetes mellitus;
- bei Mangelernährung und Dehydratation;
- vor chirurgischen Eingriffen (der thrombozytenaggregationshemmende Effekt ist zu beachten, siehe unten).

Risikosituationen

Während der Behandlung können zu jeder Zeit gastrointestinale Blutungen und/oder Ulzera/Perforationen – mit oder ohne warnende Symptome oder schwere gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese – auftreten. Das relative Risiko ist höher bei älteren Personen, Personen mit niedrigem Körpergewicht und bei Patienten, die mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Auftreten einer gastrointestinalen Blutung muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Thomapyrin mit Ascorbinsäure darf bei Schmerzen nicht länger als 3-4 Tage und bei Fieber nicht länger als 3 Tage ohne ärztliche Anordnung eingenommen werden. Wenn Schmerzen oder Fieber während dieser Zeit bestehen bleiben oder sich sogar verschlimmern, wenn neue Symptome auftreten (z. B. Rötung bzw. Schwellung), ist ein Arzt aufzusuchen, da dies Zeichen einer schweren Erkrankung sein kann. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Da Acetylsalicylsäure bereits in sehr niedrigen Dosierungen und mehrere Tage lang anhaltend die Thrombozytenaggregation hemmt, müssen die Patienten gegebenenfalls auf das erhöhte Blutungsrisiko bei chirurgischen Eingriffen hingewiesen werden, welches selbst bei geringfügigen chirurgischen Eingriffen (z.B. Zahnextraktion) besteht.

Risikopatienten

In bestimmten Fällen von schwerem Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel lösten hohe Dosen von Acetylsalicylsäure eine Hämolyse aus.

Acetylsalicylsäure kann die Ausscheidung von Harnsäure verringern und bei empfänglichen Patienten einen Gichtanfall auslösen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen darf Acetylsalicylsäure ausschließlich nach ärztlicher Anweisung – und nur, wenn andere Maßnahmen keine Wirkung zeigen – angewendet werden. Bei diesen Patienten besteht das Risiko für die Entwicklung des seltenen, jedoch **lebensbedrohlichen** Reye-Syndroms. Auch bei Erwachsenen wurden Fälle von Reye-Syndrom berichtet. Es ist charakterisiert durch eine nichtinfektiöse Enzephalopathie und Lebersversagen und tritt typischerweise nach dem Abklingen der akuten Anzeichen einer fieberhaften Erkrankung (insbesondere bei Windpocken und Grippe) auf. Die klinischen Symptome des Reye-Syndroms sind lang andauerndes profuses Erbrechen, Kopfschmerzen und Einschränkung des Bewusstseins. Bei diesen Symptomen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Es wird daher auch empfohlen, in den ersten 6 Wochen nach einer Varizellenimpfung (Lebendimpfstoff) die Anwendung von Salicylaten zu vermeiden.

Ascorbinsäure (Vitamin C) darf in höheren Dosen bei bekannter Oxalaturolithiasis und bei Eisenspeicherkrankheit nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Disposition zur Nierensteinbildung sollen höhere Dosen nur mit Vorsicht (entsprechende Kontrolle) eingenommen werden, da bei diesen Patienten die Gefahr der Bildung von

Calciumoxalatsteinen besteht und deshalb eine tägliche Vitamin C Aufnahme von 100 bis 200 mg nicht überschritten werden sollte.

Folgen längerer Anwendung

Bei längerer Anwendung von Analgetika – vor allem in hoher Dosierung – können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Ein abruptes Absetzen von Analgetika nach langfristiger Anwendung hoher Dosen kann ein Entzugssyndrom auslösen (z. B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nervosität), das typischerweise innerhalb weniger Tage verschwindet. Eine erneute Einnahme von Analgetika darf nur nach entsprechender Anordnung des Arztes und nach Abklingen der Entzugserscheinungen erfolgen.

Eine gewohnheitsmäßige Langzeitanwendung von Analgetika kann zu dauerhafter Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen.

Weitere Warnhinweise

Um die Gefahr einer Überdosierung zu vermeiden, sollte der mögliche Gehalt an Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder Vitamin C in anderen verwendeten Arzneimitteln bzw. Genussmitteln beachtet werden.

Die Anwendung von Acetylsalicylsäure kann Symptome einer Infektion maskieren.

Je nach Dauer der Behandlung sind Kontrollen (z.B. Leberfunktion, Nierenfunktion, Blutbild, Blutgerinnung) angezeigt (Weitere Empfehlungen siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Eine Thomapyrin mit Ascorbinsäure - Brausetablette enthält 200 mg Laktose-Monohydrat (entspricht 800 mg Laktose-Monohydrat bei Einnahme der Tageshöchstdosis von 4 Brausetabletten). Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Defizit oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Thomapyrin mit Ascorbinsäure - Brausetabletten sind für Diabetiker geeignet (1 Brausetablette enthält 0,2 g Kohlenhydrate entsprechend 0,017 Broteinheiten [BE]).

Thomapyrin mit Ascorbinsäure - Brausetabletten enthalten ca. 400 mg Natrium pro Brausetablette. Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät müssen diesen Natriumgehalt berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure

<i>Kombination von Acetylsalicylsäure mit:</i>	<i>Mögliche Reaktionen:</i>
NSAR	wechselseitige Verminderung der Serumkonzentrationen bei additivem Risiko einer gastrintestinalen Schädigung – diese Kombination wird nicht empfohlen
Herzglycoside	Erhöhung von deren Blutspiegel – eine entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Sulfonamide	Verstärkung der Wirkung und der Nebenwirkungen
Kortikosteroide	Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzera oder Blutung
Trijodthyronin	Wirkungsverstärkung

Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung
Antikoagulanzen	Acetylsalicylsäure kann die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken; erhöhtes Blutungsrisiko möglich – die Kontrolle des Gerinnungsstatus wird empfohlen
Thrombolytika	erhöhtes Blutungsrisiko
Valproinsäure	Acetylsalicylsäure kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Valproinsäure führen und in der Folge die Toxizität dieser Substanz verstärken
selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel – eine Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Urikosurika	Wirkungsverminderung
Furosemid und andere Schleifendiuretika	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung – Blutdruckkontrollen werden empfohlen
Aldosteronantagonisten	Wirkungsverminderung
Antihypertensiva	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung – Blutdruckkontrollen werden empfohlen
Spirolacton	natriuretische Wirkung wird vermindert
Methotrexat	Acetylsalicylsäure kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und in der Folge die Toxizität dieser Substanz verstärken – diese Kombination ist zu vermeiden, wenn erforderlich wird eine strikte Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion empfohlen
orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich – vermehrte Blutzuckerkontrollen werden empfohlen
Alkohol	erhöhte Gefahr des Auftretens und der Verstärkung von gastrointestinalen Blutungen – diese Kombination soll vermieden werden

Paracetamol

<i>Kombination von Paracetamol mit:</i>	<i>Mögliche Reaktionen:</i>
Enzyminduktoren (z.B. Phenytoin, Gluthethimid, Barbiturate, Carbamazepin, Rifampicin)	Erhöhung von der Lebertoxizität von Paracetamol; Leberschäden bereits durch sonst untoxische Dosen möglich
Chloramphenicol	erhöhte Toxizität des Chloramphenicol durch verzögerte Ausscheidung
Antikoagulanzen	Paracetamol kann bei längerer Einnahme (über einen Zeitraum von 7 Tagen oder mehr) die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken, ein erhöhtes Blutungsrisiko ist möglich – die Kontrolle des Gerinnungsstatus wird empfohlen
Zidovudin	erhöhte Tendenz zur Entwicklung einer Neutropenie – diese Kombination sollte nur auf ärztlichen Rat erfolgen
Probenecid und Salicylamide	erhöhte Toxizität von Paracetamol durch verzögerte Ausscheidung
Cholestyramin	verminderte Absorption von Paracetamol
Metoclopramid	Erhöhung der Resorptionsrate von Paracetamol
Alkohol	erhöhtes Risiko einer Leberschädigung

Interaktion mit Labortests

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Ascorbinsäure können in höheren Dosierungen verschiedene klinisch-chemische Bestimmungsmethoden bzw. deren Ergebnisse beeinflussen.

So kann es z. B. nach höheren Dosen von Ascorbinsäure zu falsch negativen Ergebnissen bei versuchtem Nachweis von okkultem Blut im Stuhl kommen. Allgemein können chemische Nachweismethoden, die auf Farbreaktionen beruhen, beeinträchtigt werden. So können z. B. auch die Ergebnisse von Leberfunktionstests verfälscht werden (ebenfalls falsch negative Befunde möglich).

Die Einnahme von Paracetamol kann die Bestimmung der Harnsäurewerte mittels Phosphorwolframsäure und der Blutglukosewerte mittels Glukoseoxidase-Peroxidase beeinträchtigen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Prostaglandinsynthesehemmung durch Acetylsalicylsäure kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fötale Entwicklung nachteilig beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien lassen ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt, von Herzmissbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der frühen Schwangerschaft annehmen. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung war von weniger als 1 % auf bis etwa 1,5 % erhöht. Es wird eine Erhöhung des Risikos mit der Dosis und der Therapiedauer angenommen. Studien an Tieren zeigten eine Zunahme des Fruchtverlustes vor und nach Implantation und der embryonalen/fötalen Letalität nach Verabreichung von Prostaglandinsynthesehemmern. Darüber hinaus wurde über ein vermehrtes Auftreten verschiedener – einschließlich kardiovaskulärer – Missbildungen bei Tieren berichtet, denen während der organogenetischen Periode ein Prostaglandinsynthesehemmer verabreicht wurde.

Erstes und zweites Schwangerschaftsdrittel

Wenn nicht unbedingt notwendig, sollte Thomapyrin während des ersten und zweiten Trimenons nicht angewendet werden. Bei Anwendung von Thomapyrin bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch oder während des ersten und zweiten Trimenons sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Drittes Schwangerschaftsdrittel:

Während des dritten Trimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer folgende Auswirkungen haben:

auf den Fötus:

- toxische kardiopulmonale Wirkungen (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionstörung bis zu einer Niereninsuffizienz mit Oligohydramnie;

auf Mutter und Kind:

- am Ende der Schwangerschaft mögliche Verlängerung der Blutungszeit. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung kann bereits bei sehr niedrigen Dosen auftreten;
- Verzögerung oder Verlängerung des Geburtsvorgangs durch Abschwächung der Uteruskontraktilität.

Im letzten Trimenon ist Thomapyrin mit Ascorbinsäure daher kontraindiziert.

Stillzeit

Salicylate, Paracetamol und Ascorbinsäure treten in die Muttermilch über. Das Risiko einer Thrombozytenaggregationshemmung beim Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Während der Anwendung von Thomapyrin mit Ascorbinsäure soll daher nicht gestillt werden.

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

Thomapyrin mit Ascorbinsäure hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls Nebenwirkungen auftreten, welche die Aufmerksamkeit beeinträchtigen (z.B. Schwindel oder Müdigkeit), dürfen keine Fahrzeuge gelenkt und keine gefährlichen Maschinen bzw. Werkzeuge bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Aus einer placebokontrollierten klinischen Studie, bei welcher 537 Patienten mit einer fixen Dosiskombination von Paracetamol und Acetylsalicylsäure (ohne Ascorbinsäure) behandelt wurden, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Hyperhidrose

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: abdominaler Schmerz, Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angst, psychotische Störungen

Für die einzelnen Wirkstoffe von Thomapyrin mit Ascorbinsäure werden im Folgenden weitere bekannte Nebenwirkungen angeführt, die in den obengenannten Studien nicht – oder seltener als publiziert – beobachtet wurden:

Acetylsalicylsäure

Die Liste der Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure erstreckt sich auch auf Beobachtungen von Patienten mit rheumatischen Beschwerden, die über einen langen Zeitraum mit hohen Dosen behandelt wurden.

Acetylsalicylsäure kann Oberbauchbeschwerden, gastroduodenale Ulzera und erosive Gastritis verursachen, die zu schwerwiegenden gastrointestinalen Blutungen führen können. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen steigt bei Verabreichung höherer Dosen, obwohl sie auch bei Anwendung niedrigerer Dosen auftreten können. Bei Anwendung von

Acetylsalicylsäure über einen längeren Zeitraum kann es als Folge von gastrointestinalen Blutungen zur Eisenmangelanämie kommen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit nicht bekannt: erhöhtes Blutungsrisiko (z. B. Epistaxis, Zahnfleischbluten) wegen der gerinnungshemmenden Wirkung, die auch nach Beendigung der Therapie für einige Tage (bis zu 8 Tage) andauert;
Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, aplastische Anämie, Panzytopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Verwirrung, Unruhe, Nervosität

Augenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufigkeit nicht bekannt: Einschränkung des Hörvermögens, Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchokonstriktion

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen
Selten: gastrointestinale Ulzera und Blutungen
Sehr selten: gastrointestinale Perforation

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Einschränkung der Nierenfunktion
Sehr selten: akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen
Selten: schwere Hautstörungen (einschließlich Erythema multiforme), Purpura, Vaskulitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Reye Syndrom

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Urtikaria)
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hypotonie, Dyspnoe, angioneurotisches Ödem, anaphylaktischer Schock)

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung der Transaminasen-Werte, Einschränkung der Leberfunktion

Paracetamol

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes einschließlich Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Panzytopenie und Agranulozytose

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Nervosität, Unruhe, Kopfschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Bronchospasmen (häufiger bei Personen mit Allergie gegen NSAR)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Einschränkung der Nierenfunktion

Sehr selten: akutes Nierenversagen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Erythem, Urtikaria, Übelkeit, Quincke-Ödem, Schwitzen, Dyspnoe und anaphylaktischem Schock

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestase

Selten: Erhöhung der Transaminasen-Werte

Ascorbinsäure

Sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und der Atemwege; bei hohen Dosen: Hämolyse (insbesondere bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel), Durchfälle, Nephrolithiasis (Oxalatsteine)

4.9 Überdosierung

Bei älteren Personen, Kleinkindern und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, chronischem Alkoholkonsum oder chronischer Mangelernährung sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko einer Intoxikation einschließlich tödlichem Ausgang.

Symptome

Die Einnahme exzessiver Dosen von Paracetamol kann Zeichen der Vergiftung mit einer Latenzzeit von 24-48 Stunden hervorrufen. Leberversagen infolge von Leberzellnekrosen und hepatisches Koma – auch mit tödlichem Ausgang – können auftreten. Unabhängig davon sind auch Nierenschäden als Folge von Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Die Symptome einer Paracetamol-Vergiftung entwickeln sich in mehreren Phasen. Anfangs (1. Tag) treten Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche, Somnolenz und ein generelles Krankheitsgefühl auf. Nach vorübergehender subjektiver Besserung kann es in der zweiten Phase (am 3. oder 4. Tag) zu einer beträchtlichen Erhöhung der Transaminasen-Werte, Gelbfärbung der Haut, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie und dem Übergang ins hepatische Koma kommen.

Die Symptome einer akuten Acetylsalicylsäure-Vergiftung sind Hyperventilation, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Seh- und Hörstörungen, Schwindel und Verwirrungszustände. In Fällen schwerer Vergiftung sind Delirium, Tremor, Konvulsionen, Atemnot, Schweißausbrüche, Blutungen,

Dehydratation, Störungen des Säure-Base-Haushaltes und der Elektrolytbalance im Plasma, Temperaturerhöhung und Koma beobachtet worden.

Ascorbinsäure kann in Dosierungen von 3 g und mehr osmotische Diarrhoe verursachen. Hämolysen wurden berichtet. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder vorbestehender Oxalose kann es zu Harn- bzw. Nierensteinbildung kommen.

Therapie

Die Behandlung sollte mit allgemeinen Maßnahmen begonnen werden (z. B. Aktivkohle, Magenspülung). Eine forcierte Diurese sollte nicht durchgeführt werden, da es dadurch zu keiner Erhöhung der Salicylat-Ausscheidung kommt und Lungenödeme verursacht werden können. Infusionen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid können verabreicht werden.

Die zytotoxischen Metaboliten von Paracetamol können durch Gabe von Schwefelwasserstoff-Donatoren wie Acetylcystein gebunden werden:

- p.o.: initial 150 mg/kg, dann 4-stündlich 70 mg/kg bis zu 68 Stunden;
- i.v.: initial 150 mg/kg in 200 ml 5%iger Glukose über 15 Minuten, danach 50 mg/kg in 500 ml 5%iger Glukose über 4 Stunden, anschließend 100 mg/kg in 1.000 ml 5%iger Glukose über 16 Stunden (insgesamt 300 mg/kg in 20 Stunden);
- bei gleichzeitiger oraler Gabe von Aktivkohle (Mischintoxikationen) sollte Acetylcystein parenteral verabreicht werden; ist dies nicht möglich, empfiehlt es sich, die orale Initialdosis um ca. 50 % zu steigern.

Es wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Paracetamol und die Leberfunktion regelmäßig zu kontrollieren.

Die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure wie auch von Paracetamol kann durch Dialyse verringert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika
ATC-Code: N02BE51, N02BA51

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure wirkt analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch und antirheumatisch. Diese Eigenschaften beruhen hauptsächlich auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese. Acetylsalicylsäure lindert den Schmerz vorwiegend peripher. Der antipyretische Effekt der Acetylsalicylsäure wird durch ihre Wirkung auf das temperaturregulierende Zentrum im Gehirn vermittelt. Acetylsalicylsäure hat darüber hinaus einen hemmenden Effekt auf die Cyclooxygenase der Thrombozyten, woraus eine Hemmung der Plättchenaggregation resultiert.

Paracetamol

Paracetamol weist einen ausgeprägten zentralanalgetischen Effekt sowie einen direkten antipyretischen Effekt auf.

Ascorbinsäure

Ascorbinsäure besitzt einen ausgeprägten antioxidativen Effekt. Im Gewebe ist Ascorbinsäure an der Kollagen-Synthese beteiligt.

Kombination

Acetylsalicylsäure und Paracetamol besitzen einander ergänzende Eigenschaften mit analgetischer Wirkung. Acetylsalicylsäure reduziert die Absorption von Ascorbinsäure um etwa ein Drittel und verringert die Aufnahme von Ascorbinsäure in die weißen Blutkörperchen. Die Zugabe von Ascorbinsäure kompensiert diese Hemmwirkung der Acetylsalicylsäure.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Absorption

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von nichtionisierter Acetylsalicylsäure im Gastrointestinaltrakt. Ein Teil der Acetylsalicylsäure wird in der Darmwand zu Salicylaten hydrolysiert, während der ersten 20 Minuten nach oraler Gabe ist sie jedoch die überwiegende Arzneimittelform im Plasma.

Verteilung

Acetylsalicylsäure und Salicylate werden an Plasmaproteine gebunden und weit verteilt, sie treten in Muttermilch und Plazenta über. Die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure nimmt mit dem Anstieg der Plasmakonzentration der Salicylate rasch ab. Die Plasmahalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt ca. 15 Minuten; die der Salicylate in niedriger Dosierung 2-3 Stunden.

Metabolismus

Salicylate unterliegen einem hepatischen Metabolismus. Zu den Metaboliten zählen Salicylursäure, ein phenolisches und ein acylisches Glucuronid, Gentsinsäure und Gentsursäure.

Elimination

Die Bildung der Hauptmetaboliten folgt einer Michaelis-Menten-Kinetik, was zu rascher Sättigung führt. Daher steigt die Salicylat-Plasmakonzentration im Steady-State disproportional mit der Dosis an. Nach einer Acetylsalicylsäure-Dosis von 250 mg beträgt die Plasmahalbwertszeit 2,8 Stunden; bei einer Dosis von 1 g erhöht sich die Halbwertszeit auf 5 Stunden, bei einer Dosis von 2 g auf 9 Stunden. Bei hohen Acetylsalicylsäure-Dosen werden Maximalwerte der Halbwertszeit von 15-30 Stunden beobachtet.

Ein Teil der Salicylate wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden, der auf diesem Weg ausgeschiedene Anteil nimmt mit steigender Dosis zu und ist auch vom pH-Wert des Urins abhängig. In alkalischem Harn werden ungefähr 30 % der Dosis ausgeschieden, gegenüber 2 % in saurem Harn.

Paracetamol

Absorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und nahezu vollständig aus dem Dünndarm resorbiert, die maximale Plasmakonzentration tritt nach 30-120 Minuten ein. Die absolute Bioverfügbarkeit von Paracetamol liegt bei 65-89 % und weist damit auf einen First-Pass-Effekt von ca. 20-40 % hin. Nüchtereinnahme beschleunigt die Absorption, hat aber keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Paracetamol wird rasch und gleichmäßig in alle Gewebe verteilt und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Die Plasmaproteinbindung ist gering (< 5 %).

Metabolismus

Paracetamol wird umfassend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich zu inaktiven Glucuroniden (ca. 60 %) und Sulfaten (ca. 35 %). Weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden. Ein intermediäres N-Hydroxyl-Derivat ist als Metabolit für die Toxizität von Paracetamol bei Überdosierung oder chronischer Einnahme verantwortlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 90-180 Minuten bei therapeutischer Dosierung. Die inaktiven Glucuronide und Sulfate werden binnen 24 Stunden vollständig im Urin ausgeschieden. Die Gesamtclearance beträgt ca. 350 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

Bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die Metabolisierung vorwiegend als Sulfat, die Plasmahalbwertszeit ist verlängert. Eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit wird auch bei chronischen Lebererkrankungen beobachtet.

Ascorbinsäure

Absorption

Ascorbinsäure wird rasch aus dem oberen Darmtrakt resorbiert, der Prozess ist energie- und dosisabhängig und führt zur Sättigung. Nach oraler Einmalgabe sinkt die Absorptionsrate von 70 % bei 100 mg über 50 % bei 1,5 g auf 16 % bei 12 g.

Verteilung

Ascorbinsäure liegt im Plasma vor und akkumuliert insbesondere in den weißen Blutkörperchen, wo Konzentrationen von bis zu $25 \mu\text{g} / 10^8$ Zellen gefunden werden.

Metabolismus und Elimination

Ascorbinsäure wird oxidiert, die entstehenden Hauptmetaboliten Oxalat, Dehydroascorbinsäure und 2,3-Diketo-1-Glukonsäure werden mit dem Urin ausgeschieden. Ab einer Dosis von 100 mg/Tag wird Ascorbinsäure zunehmend unverändert im Urin ausgeschieden. Betrachtet man nur Plasmakonzentrationen oberhalb des endogenen Levels, lässt sich nach i.v.-Gabe von Ascorbinsäure eine Halbwertszeit von etwa 6 Stunden abschätzen. Der Turnover des Körpervorrates hat eine Halbwertszeit von 13-30 Tagen.

Kombination

Eine Wechselwirkung hinsichtlich der Pharmakokinetik ist zu erwarten, da zwei der Wirkstoffe Säuren sind und aktive Prozesse an Absorption und Elimination beteiligt sind. Hohe Dosen von Acetylsalicylsäure können die enterale Aufnahme von Ascorbinsäure hemmen. Zugleich nimmt die renale Elimination von niedrig dosierter Ascorbinsäure bei simultaner Gabe von Acetylsalicylsäure zu. Umgekehrt hat eine tägliche Gabe von $3 \times 1 \text{ g}$ Ascorbinsäure keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel oder die renale Elimination von Salicylaten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wichtigste Anzeichen der Toxizität waren Blutungen und Magengeschwüre (Acetylsalicylsäure) bzw. Leberschäden / zentrilobuläre Nekrosen (Paracetamol). Untersuchungen mit der Kombination Acetylsalicylsäure/Paracetamol zeigten keine erhöhte akute Toxizität. Untersuchungen zur akuten Toxizität der Dreifachkombination liegen nicht vor.

Hinweise auf mutagene (genotoxische) und karzinogene Eigenschaften liegen nicht vor. Tierexperimentelle Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Acetylsalicylsäure nach Hochdosisexposition wurden am Menschen nicht bestätigt. Paracetamol gilt als nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktose-Monohydrat, Natriumhydrogencarbonat, Saccharin-Natrium, Zitronensäure, Povidon, Fumarsäure, Lemon-Aroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Röhre fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylenröhren mit Air-sec-Verschluss zu je 10 Brausetabletten
Packung zu 20 Brausetabletten (= 2 Röhren)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11, 1121 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-19874

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 14.12.1992

Datum der Verlängerung: 07.07.2006

10. STAND DER INFORMATION

August 2010

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei mit W2 und W10, apothekenpflichtig