

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dolopyrin AL

Acetylsalicylsäure 250 mg, Paracetamol 200 mg und Coffein 50 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 250 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.), 200 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

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

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen (wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten.

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Siehe Tabelle

Art der Anwendung

Die Tabletten mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einnehmen.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

Dauer der Anwendung

Dolopyrin AL soll nicht länger als 3 Tage oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz oder leichter Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosierungsintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Kinder

Für die Festlegung der Dosierung bei Kindern unter 12 Jahren liegt nicht genügend Erkenntnis vor.

4.3 Gegenanzeigen

Dolopyrin AL ist kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels,
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde,
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren,
- bei aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren / Haemorrhagie mit mindestens 2 unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Leber- und Nierenversagen,
- bei schwerer, unkontrollierter Herzinsuffizienz,
- bei Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche,
- bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh > 9),
- bei Kindern unter 12 Jahren,
- während des 3. Trimesters der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Medikamente kein Paracetamol enthalten.

Aufgrund des Anteils von Paracetamol sollte Dolopyrin AL in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh 9),
- chronischer Alkoholmissbrauch,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2)),
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- bei Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen),
- bei Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen),
- bei Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung).

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als 3 Tage muss der Arzt konsultiert 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.

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Die Symptomatik klingt innerhalb weniger Tage nach Absetzen ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer / Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- Allergien (z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen,
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: Vor Behandlungsbeginn ist der Arzt bzw. der Apotheker zu befragen. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.

Alter bzw. (Körpergewicht)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre	1–2 Tabletten (entspr. 250–500 mg Acetylsalicylsäure, 200–400 mg Paracetamol und 50–100 mg Coffein)	bis 6 Tabletten (entspr. 1500 mg Acetylsalicylsäure, 1200 mg Paracetamol und 300 mg Coffein)

- anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen); Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.

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, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, 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 Dolopyrin AL wegen des Anteils von 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's in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Hinweise

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

Die 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 (siehe Abschnitt 4.2).

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

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als 3 Tage, muss der Arzt konsultiert werden.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung der fixen Kombination bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor. Darüber hinaus soll Dolopyrin AL wegen des Anteils von Acetylsalicylsäure bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Reye-Syndroms sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulantien: (z.B. Warfarin, Heparin) erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung),
- 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).

Paracetamol

- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamol-Dosis verringert werden.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die

zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z.B. Metoclopramid, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Arzneimittel, die die Magenentleerung verlangsamen, können zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.
- 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-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

Coffein

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit des Kombinationspräparates in der Schwangerschaft vor, sondern nur Daten über die Anwendung der einzelnen Wirkstoffe.

Acetylsalicylsäure

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

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prosta-

glandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des 1. und 2. 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 1. und 2. Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des 3. 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 3. Schwangerschaftstrimesters 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 Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden. Tierexperimentelle Studien haben für sehr hohe Dosen an Coffein eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein, die Wirkstoffe von Dolopyrin AL gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol und Acetylsalicylsäure sind bisher nicht bekannt geworden. Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestellt werden.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), 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

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

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

Sehr selten: Veränderungen im Blutbild wie Thrombozytopenie, Agranulozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

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

Sehr selten: Urtikaria, bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke.

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Tachykardie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten: Magen- Darmblutungen, die *sehr selten* zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen- Darmgeschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatoemesis wird der Patient aufgefordert das Arzneimittel abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen [wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme)] berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

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.

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 Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Personen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Symptomatologie

Die Symptome einer Überdosierung von Dolopyrin AL setzen sich aus den Sympto-

men der Intoxikationen mit den Einzelstoffen zusammen.

Acetylsalicylsäure

Mäßige Intoxikation:

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung rückläufig sein.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

Paracetamol

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte 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, metabolischer Azidose und Enzephalopathie 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 12–48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4–6 Tagen ein Maximum.

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

Coffein

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

Notfallbehandlung

Zentrale Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden; eine supraventrikuläre Tachykardie kann mit β -Rezeptor-Blockern, wie z.B. Propranolol, intravenös beherrscht werden.

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

- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle, intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z.B. N-Acetylcystein in den ersten 10 Stunden bei Verdacht auf eine Intoxikation mit Paracetamol. N-Acetylcystein kann aber

auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten,

- Überwachung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes und der Plasmakonzentrationen von Paracetamol und Salicylaten,
- forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5–8) bei Plasmasalicylatkonzentration >500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene) >300 mg/l (2,2 mmol/l) (Kinder),
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation,
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten,
- Hämodialyse,
- weitere symptomatische Behandlung.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika, Acetylsalicylsäure, Kombinationen.

ATC-Code: N02BA51

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nicht-steroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclo-Oxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A_2 in den Thrombozyten blockiert.

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung.

Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner inhibiert Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Coffein hebt beim Menschen kurzfristige 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.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol besitzen verschiedene sich ergänzende Wirkungsmechanismen und eine in etwa gleiche Wirkdauer. In verschiedenen Tierversuchen ist eine additive Wirkung für Analgesie und bei Hyperthermie belegt. In einer humanpharmakologischen Untersuchung konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung bestimmt werden. Die relative analgetische Wirkungsstärke der Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein wird in verschiedenen Studien zwischen 1,3 und 1,7 gegenüber der gleichen Menge ASS/Paracetamol (je 1) angegeben und führt zu einer entsprechenden Einsparung analgetischer Substanz. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein in verschie-

denen Studien um 19–45% (Mittelwerte der Studien) verkürzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

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

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

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylsäure, 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 2–3 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 30–60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

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

Biotransformation

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich 2 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-benzochinomin, 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 (60–80%) und Sulphatkonjugate (20–30%) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5% werden in unveränderter Form ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa 2 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

Nach oraler Gabe wird Coffein rasch und nahezu vollständig resorbiert ($t_{1/2}$ = 2–13 Minuten) und ist praktisch vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme von 5 mg/kg wurde die C_{max} innerhalb 30–40 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 und 40% und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52–1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über.

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 Metabolite 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 Hauptmetabolite.

Die Faeces enthielten nur 2–5% 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 19–45% (Mittelwerte verschiedener Studien) verkürzt.

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 (z.B. kardiale Missbildungen, skelettale Missbildungen und Bauchwanddefekte). Im-

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

Paracetamol

Im Tierversuch zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus, wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkungsmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nicht-toxischen Dosisbereich. Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorogene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol passiert die Plazenta.

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

Coffein

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

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, *in vitro* ein chromosomenbrechendes Potential. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet jedoch darauf hin, dass *in-vivo* keine mutagenen Wirkungen zu erwarten sind. Aus Langzeitstudien an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Coffein.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorverkleisterte Stärke (Mais), Stearinsäure (Ph. Eur.), Talkum (E 553b).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 10, 20 und 24 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

6101149.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

29. November 2006

10. Stand der Information

Dezember 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin