Pfleger Neuralgin® PAC bei Kopfschmerzen und Migräne Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neuralgin® PAC bei Kopfschmerzen und Migräne 250 mg / 250 mg / 65 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 250 mg Paracetamol, 250 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.) und 65 mg Coffein.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Weiße, längliche Tablette, etwa 17,5 mm x 7,5 mm groß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne wird angewendet bei Erwachsenen zur akuten Behandlung von Kopfschmerzen und Migräneanfällen mit und ohne Aura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (ab 18 Jahren)

- **Bei Kopfschmerzen:**

Die übliche empfohlene Dosis bei Schmerzen beträgt 1 Tablette; nach 4 bis 6 Stunden kann eine zusätzliche Tablette eingenommen werden. Bei stärkeren Schmerzen können 2 Tabletten eingenommen werden. Falls erforderlich, können nach 4 bis 6 Stunden 1-2 weitere Tabletten eingenommen werden.

Die Einnahme des Arzneimittels ist bei episodisch auftretenden Kopfschmerzen vorgesehen für eine Dauer von bis zu 4 Tagen.

- **Bei Migräne:**

Bei Einsetzen der Symptome werden 2 Tabletten eingenommen. Falls erforderlich, können nach 4 bis 6 Stunden 2 weitere Tabletten eingenommen werden.

Die Einnahme des Arzneimittels ist bei episodisch auftretenden Migräneanfällen vorgesehen, für eine Dauer von bis zu 3 Tagen.

Sowohl bei Kopfschmerzen als auch bei Migräne dürfen innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als 6 Tabletten eingenommen werden. Das Arzneimittel darf nicht ohne ärztlichen Rat über einen längeren Zeitraum oder in höherer Dosierung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung von Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten
Bei älteren Personen, insbesondere bei älteren Patienten mit geringem Körpergewicht, ist basierend auf grundsätzlichen medizinischen Überlegungen Vorsicht bei der Anwendung geboten.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion
Der Einfluss von Leber- oder Nierenerkrankungen auf die Pharmakokinetik von Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne wurde nicht untersucht. Aufgrund der Wirkmechanismen von Acetylsalicylsäure und Paracetamol könnten Leber- oder Nierenschädigungen verstärkt werden. Daher ist Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne bei Patienten mit schwerer Leber- oder schwerer Nierenfunktionsstörung und – insuffizienz (z.B. GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leber- oder leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (GFR > 30 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Patienten, bei denen Asthmaanfälle, Bronchospasmus, Angioödem, Urtikaria oder akute Rhinitis durch Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer wie z. B. Diclofenac oder Ibuprofen hervorgerufen werden.
- Akute Magen- oder Darmgeschwüre, Magen-Darm-Blutungen oder -Durchbrüche sowie Patienten mit Magengeschwüren in der Anamnese.
- Hämophilie oder andere Störungen der Blutgerinnung.
- Schwere Leberinsuffizienz oder schwere Nierenfunktionsstörung oder – insuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).
- Schweres Herzversagen.
- Einnahme von mehr als 15 mg Methotrexat pro Woche (siehe Abschnitt 4.5).
- Letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein:

- Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die Acetylsalicylsäure oder Paracetamol enthalten, eingenommen werden.
- Bei Patienten, bei denen nicht schon vorher eine Migräne diagnostiziert wurde und bei Migränepatienten mit untypischen Symptomen, sollten andere möglicherweise schwere neurologische Erkrankungen vor Beginn der Behandlung sorgfältig ausgeschlossen werden.
- Patienten, die während eines Migräneanfalls über 20 % der Zeit unter Erbrechen leiden, oder Patienten, die über 50 % der Zeit der Bettruhe bedürfen, sollten Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne nicht einnehmen.
- Falls die Migräne nach Einnahme der ersten Dosis von 2 Tabletten nicht nachlässt, sollte der Patient ärztlichen Rat einholen.
- Die Langzeitanwendung von Schmerzmitteln jeglicher Art zur Behandlung von Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Sollte dieser Fall eintreten oder zu befürchten sein, muss ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Verdacht auf die Diagnose Kopfschmerz aufgrund von Medikamentenübergebrauch besteht bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen (15 Tage oder mehr pro Monat) und gleichzeitigem übermäßigem Gebrauch von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen über mehr als 3 Monate. Daher sollte dieses Arzneimittel nicht an mehr als 10 Tagen pro Monat über 3 Monate angewendet werden.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, bei denen die Gefahr einer Dehydratation besteht (z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder vor bzw. nach größeren chirurgischen Eingriffen).
- Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften kann Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne die Anzeichen und Symptome einer Infektion verschleiern.

Aufgrund der enthaltenen Acetylsalicylsäure:

- Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure mit anderen systemischen NSAR, einschließlich Cyclooxygenase-2-selektiven Inhibitoren sollte wegen möglicher additiver Nebenwirkungen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Gicht, Störungen der Nieren- oder Leberfunktion, Dehydratation, unkontrolliertem Bluthochdruck und Diabetes mellitus.
- Acetylsalicylsäure in niedrigen Dosen reduziert die Harnsäureausscheidung. Aufgrund dieser Tatsache können bei Patienten mit einer verringerten Harnsäureausscheidung Gichtanfälle auftreten.
- Es ist bekannt, dass Acetylsalicylsäure Natrium- und Wassereinlagerungen verursacht, die Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen verschlimmern können.
- Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerem Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel angewendet werden, da Acetylsalicylsäure eine Hämolyse oder hämolytische Anämie auslösen kann. Faktoren, die das Risiko einer Hämolyse erhöhen können sind z.B. hohe Dosierung, Fieber oder akute Infektion.
- Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne kann zu erhöhter Blutungsneigung während und nach Operationen (einschließlich kleinerer chirurgischer Eingriffe wie Zahnextraktionen) führen, weil Acetylsalicylsäure die Thrombozytenaggregation
  hemmt. Diese Wirkung besteht für etwa 4 bis 8 Tage nach Einnahme.
- Acetylsalicylsäure verringert die Blutplättchenhaftung und verlängert die Blutungszeit. Hämatologische und hämorrhagische Wirkungen können auftreten und schwerwiegend sein. Patienten sollten ungewöhnliche Blutungssymptome ihrem Arzt melden.
- Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne sollte ohne ärztliche Überwachung nicht zusammen mit Antikoagulantien oder anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die die Thrombozytenaggregation hemmen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten sorgfältig überwacht werden. Vorsicht ist geboten bei Metrorrhagie oder Menorrhagie.
- Die Einnahme von Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne muss sofort abgebrochen werden, falls Magen-Darm-Blutungen oder -geschwüre auftreten. Gastrointestinale Blutung, Ulzeration oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. Sie können mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. Im Allgemeinen verlaufen sie bei älteren Patienten schwerer. Das Risiko von Magen-Darm-Blutungen kann
  durch die Einnahme von Alkohol, Kortikosteroiden und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne kann einen Bronchospasmus auslösen sowie eine Verschlimmerung von Asthma (so genannte Analgetika-Intoleranz / Analgetika-Asthma) oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. Risikofaktoren sind bestehendes Bronchialasthma, saisonale allergische Rhinitis, Nasenpolypen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) oder chronische Infektionen der Atemwege (insbesondere in Verbindung mit Symptomen eines allergischen Schnupfens). Dies gilt auch für Patienten, bei denen allergische Reaktionen (z. B. Hautreaktionen, Jucken, Urtikaria) auf andere Stoffe auftreten. Bei solchen Patienten ist besondere Vorsicht geboten (Notfallbereitschaft).
- Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne sollte nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden, sofern es nicht ausdrücklich indiziert ist, da bei Kindern und Jugendlichen möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Acetylsalicylsäure und dem Auftreten des Reye-Syndroms besteht. Das Reye- Syndrom ist eine sehr selten auftretende Krankheit, die das Gehirn und die Leber angreift und tödlich verlaufen kann.
- Acetylsalicylsäure kann Schilddrüsenfunktionstests beeinflussen aufgrund von fälschlicherweise niedrigen Konzentrationen von Levothyroxin (T_4) oder Trijodthyronin (T_3) (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund des enthaltenen Paracetamols:

- Eine Überdosierung von Paracetamol kann zu Leberversagen führen, das eine Lebertransplantation erfordern oder zum Tod führen kann. Eine zugrundeliegende Lebererkrankung erhöht das Risiko einer Paracetamol-bedingten Leberschädigung.
- Das allgemeine Nutzen-Risiko sollte bei Patienten berücksichtigt werden, bei denen vor der Anwendung eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung diagnostiziert wurde.
- Fälle von Leberfunktionsstörungen/-versagen wurden bei Patienten mit vermindertem Glutathionspiegel gemeldet, z. B. bei Patienten mit starker Unterernährung, Magersucht, niedrigem Body-Mass-Index oder chronisch starker Alkoholabhängigkeit oder Sepsis.
- Das Risiko einer Paracetamol-Vergiftung kann bei Patienten erhöht sein, die zusätzlich andere potenziell hepatotoxische oder enzyminduzierende Arzneimittel einnehmen (z. B. Rifampicin, Isoniazid, Chloramphenicol, Hypnotika und Antiepileptika einschließlich Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin). Bei Patienten mit Alkoholmissbrauch in der Anamnese besteht ein erhöhtes Risiko von Leberschäden (siehe Abschnitt 4.5).
- Die Patienten sollten vor der gleichzeitigen Einnahme anderer Paracetamol-haltiger Arzneimittel gewarnt werden, da das Risiko schwerer Leberschäden im Falle einer Überdosierung besteht (siehe Abschnitt 4.9).
- Alkoholische Getränke sollten während der Einnahme dieses Arzneimittels vermieden werden, da Alkohol in Kombination mit Paracetamol zu Leberschäden führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Paracetamol sollte bei Patienten, die an einer Alkoholabhängigkeit leiden, mit Vorsicht angewendet 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.

Aufgrund des enthaltenen Coffeins:

- Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne sollte bei Patienten mit Gicht, Hyperthyreose und Arrhythmien mit Vorsicht angewendet werden.
- Die Patienten sollten während der Behandlung mit Neuralgin PAC den Konsum Coffein-haltiger Produkte einschränken, da eine übermäßige Einnahme von Coffein Nervosität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit und gelegentlich einen beschleunigten Puls hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationsarzneimittel aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein sollten nicht zusammen mit anderen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR), einschließlich Acetylsalicylsäure- und Cylcooxygenase-2-spezifischen Inhibitoren, angewendet werden, da diese das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen können.

Arzneimittelwechselwirkungen der Einzelsubstanzen mit anderen Stoffen sind gut bekannt und es gibt keine Hinweise darauf, dass diese durch die Kombination der einzelnen Bestandteile verändert werden. Es gibt keine sicherheitsrelevanten Wechselwirkungen zwischen Acetylsalicylsäure und Paracetamol.

Tabelle 1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Kombination von Acetylsalicylsäure mit:	*Mögliche Folgen*
Andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs)	Es besteht ein erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und Blutungen aufgrund synergistischer Wirkungen. Falls eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte zur Vorbeugung von durch NSAR hervorgerufenen Magen-Darm-Schädigungen das Ergreifen von gastroprotektiven Maßnahmen erwogen werden. Eine gleichzeitige Einnahme wird demzufolge nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide	Es besteht ein erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und Blutungen aufgrund synergistischer Wirkungen. Es kann angeraten sein, bei Patienten, die ASS und gleichzeitig Kortikosteroide einnehmen, entsprechende gastroprotektive Maßnahmen zu ergreifen – insbesondere, bei älteren Patienten. Eine gleichzeitige Einnahme wird demzufolge nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Orale Antikoagu lanzien (z. B. Cumarin-Derivate)	ASS kann die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Die Blutungs- und die Prothrombinzeit sollten klinisch und durch Laboruntersuchungen überwacht werden. Eine gleichzeitige Einnahme wird demzufolge nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Fibrinolytika	Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Eine Behandlung mit ASS sollte insbesondere innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Behandlung von Patienten nach akutem Schlaganfall mit Alteplase vermieden werden. Eine gleichzeitige Einnahme wird demzufolge nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Heparin und Thrombozyten aggregations hemmer (Ticlopidin, Clopidogrel, Cilostazol)	Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Blutungszeit sollte klinisch und durch Laboruntersuchungen überwacht werden. Eine gleichzeitige Einnahme wird demzufolge nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs)	Sie könnten die Gerinnung oder Plättchenfunktion beeinflussen, wenn sie gemeinsam mit ASS eingenommen werden. Dies könnte die Blutungsneigung im Allgemeinen und insbesondere das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen verstärken. Eine gleichzeitige Einnahme sollte also vermieden werden.
Phenytoin	ASS erhöht dessen Gehalt im Serum; dieser sollte sorgfältig überwacht werden.
Valproat	ASS hemmt den Metabolismus von Valproat und könnte deshalb dessen Toxizität verstärken. Der Valproat-Spiegel sollte sorgfältig überwacht werden.
Aldosteron-Antagonisten (Spiro nolacton, Canrenoat)	ASS kann deren Wirkung einschränken, da es die Ausscheidung von Natrium im Urin hemmt. Der Blutdruck sollte sorgfältig beobachtet werden.
Schleifendiuretika (z. B. Furosemid)	ASS kann deren Wirkung aufgrund seiner kompetitiven und inhibierenden Eigenschaften auf Urin-Prostaglandine einschränken. NSAR können akutes Nierenversagen hervorrufen - insbesondere bei dehydratisierten Patienten. Falls gleichzeitig mit ASS ein Diuretikum verabreicht wird, muss unbedingt darauf geachtet werden, dass der Patient genügend Wasser aufnimmt und die Nierenfunktion sowie der Blutdruck müssen überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.
Antihypertonika (ACE-Hemmer, Angiotensin-II- Rezeptor-Antago nisten, Calcium-Kanalblocker)	ASS kann deren Wirkung aufgrund seiner kompetitiven und inhibierenden Eigenschaften auf Urin-Prostaglandine einschränken. Diese Kombination könnte bei älteren oder dehydrierten Patienten akutes Nierenversagen hervorrufen. Es wird empfohlen, den Blutdruck und die Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung sorgfältig zu überwachen und die Patienten sollten regelmäßig ausreichend Wasser aufnehmen. Im Falle einer gleichzeitigen Einnahme von Verapamil sollte auch die Blutungszeit überwacht werden.
Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon)	ASS kann die Wirkung aufgrund einer Hemmung der tubulären Reabsorption vermindern, mit der Folge von erhöhten ASS- Plasmaspiegeln.
Methotrexat ≤ 15 mg/Woche	Wie alle NSAR verringert ASS die tubuläre Sekretion von Methotrexat und erhöht so dessen Konzentration im Plasma und damit dessen Toxizität. Die gleichzeitige Anwendung von NSAR bei Patienten, die mit hohen Dosen von Methotrexat behandelt werden, wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3). Auch bei Patienten, die Methotrexat in niedrigen Dosen einnehmen, besonders dann, wenn ihre Nierenfunktion verändert ist, sollte die Gefahr einer Wechselwirkung zwischen Methotrexat und NSAR in Betracht gezogen werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erforderlich ist, sollten – insbesondere während der ersten Tage der Behandlung - das vollständige Blutbild, die Leber- und Nierenfunktion überwacht werden.
Sulfonylharn stoffe und Insulin	ASS verstärkt deren blutzuckersenkende Wirkung. Falls hohe Salicylat-Dosen angewendet werden, kann es nötig sein, die Dosierung der Antidiabetika zu verringern. Es wird empfohlen, den Blutzuckerspiegel häufiger zu kontrollieren.
Alkohol	Es besteht ein erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Blutungen; diese Kombination sollte vermieden werden.

Tabelle 2 Paracetamol

Kombination von Paracetamol mit:	*Mögliche Folgen*
Enzyminduktoren oder potenziell lebertoxischen Substanzen (z. B. Alkohol, Rifampi cin, Isoniazid, Hypnotika und Antiepileptika einschließlich Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin)	Erhöhte Toxizität von Paracetamol, die auch bei ansonsten harmlosen Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorrufen kann; demzufolge sollte die Leberfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Chloramphenicol	Paracetamol kann die Gefahr einer erhöhten Plasmakonzentration von Chloramphenicol verstärken. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Zidovudin	Paracetamol kann die Neigung zur Entwicklung einer Neutropenie verstärken; demzufolge sollte das Blutbild überwacht werden. Eine gleichzeitige Anwendung ohne ärztliche Überwachung wird nicht empfohlen.
Probenecid	Es verringert die Ausscheidung von Paracetamol, deshalb sollte die Dosis von Paracetamol herabgesetzt werden, wenn es zusammen mit diesem Wirkstoff angewendet wird. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Orale Antikoagulanzien	Die wiederholte Anwendung von Paracetamol über mehr als eine Woche erhöht die gerinnungshemmende Wirkung. Gelegentliche Dosen Paracetamol haben keine wesentliche Auswirkung.
Propanthelin oder andere Stoffe, die die Magenentleerung verlangsamen	Diese Wirkstoffe verlangsamen die Aufnahme von Paracetamol; eine schnelle Schmerzlinderung kann verzögert und verringert sein.
Metoclopramid oder andere Stoffe, die die Magenentleerung beschleunigen	Diese Wirkstoffe beschleunigen die Aufnahme von Paracetamol, verstärken dessen Wirkung und beschleunigen den Wirkeintritt.
Colestyramin	Es verringert die Aufnahme von Paracetamol, deshalb sollte Colestyramin mit 1 Stunde Abstand zu der Einnahme von Paracetamol verabreicht werden, wenn eine maximale Schmerzstillung erzielt werden soll.
Flucloxacillin	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).

Tabelle 3 Coffein

Kombination von Coffein mit:	*Mögliche Folgen*
Hypnotika (z. B. Benzodiazepine, Barbiturate, Antihistaminika etc.)	Eine gleichzeitige Einnahme kann die schlaffördernde Wirkung verringern oder die antikonvulsive Wirkung der Barbiturate antagonisieren. Eine gleichzeitige Anwendung wird deshalb nicht empfohlen. Falls nötig, kann die gleichzeitige Anwendung am Morgen möglicherweise sinnvoller sein.
Lithium	Das Absetzen von Coffein erhöht den Lithium-Spiegel im Serum, da die renale Ausscheidung von Lithium durch Coffein verstärkt werden kann. Beim Absetzen von Coffein kann es daher erforderlich werden, die Lithiumdosis zu verringern. Eine gleichzeitige Anwendung wird deshalb nicht empfohlen.
Disulfiram	Alkoholabhängige Patienten die mit Disulfiram behandelt werden, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Coffein zu sich nehmen sollen, um das Risiko einer Verschlimmerung eines Alkoholentzugssyndroms aufgrund einer coffeininduzierten kardiovaskulären und zerebralen Erregung nicht zu erhöhen.
Substanzen vom Ephedrin-Typ	Diese Kombination könnte ein erhöhtes Suchtpotential haben. Eine gleichzeitige Anwendung wird deshalb nicht empfohlen.
Symphathomimetika oder Levothyroxin	Diese Kombination könnte aufgrund synergistischer Effekte eine tachykarde Wirkung verstärken. Eine gleichzeitige Anwendung wird deshalb nicht empfohlen.
Theophyllin	Eine gleichzeitige Einnahme könnte die Ausscheidung von Theophyllin verringern.
Antibakterielle Wirkstoffe vom Chinolon-Typ (Ciprofloxacin, Enoxacin und Pipemidsäure), Terbinafin, Cimetidin, Fluvoxamin und orale Kontrazeptiva	Verlängerte Halbwertszeit von Coffein aufgrund der Hemmung des Cytochrom P450-Systems in der Leber. Patienten mit Lebererkrankungen, Herzrhythmusstörungen oder latenter Epilepsie sollten die Einnahme von Coffein daher vermeiden.
Nicotin, Phenytoin und Phenylpropanolamin	Sie verringern die Eliminationshalbwertszeit von Coffein.
Clozapin	Coffein erhöht den Serumspiegel von Clozapin aufgrund der wahrscheinlichen Wechselwirkung durch sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Mechanismen. Der Clozapin-Spiegel sollte überwacht werden. Eine gleichzeitige Anwendung wird deshalb nicht empfohlen.

Wechselwirkung im Rahmen von Laboruntersuchungen:

- Hohe Dosen von ASS können die Ergebnisse verschiedener klinisch-chemischer Laboruntersuchungen beeinflussen.
- Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure- Methode sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-/Peroxidase- Methode beeinflussen.
- Coffein kann die Wirkung von Dipyridamol und Adenosin auf die Durchblutung des Herzmuskels umkehren und so die Ergebnisse der bildgebenden Myokarduntersuchungen verfälschen. Es wird empfohlen mindestens 24 Stunden vor dieser Untersuchung kein Coffein zu sich zu nehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen. Dieses Arzneimittel ist während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Neuralgin PAC bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit der Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Acetylsalicylsäure

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhten Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Acetylsalicylsäure ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Acetylsalicylsäure im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

Wenn Acetylsalicylsäure bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Acetylsalicylsäure ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Acetylsalicylsäure sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
– Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
– Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
– Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
– Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

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

Es gibt Hinweise darauf, dass die längere Einnahme hoher Coffein-Mengen bei schwangeren Frauen zu einem spontanen Schwangerschaftsabbruch oder Frühgeburt führen kann. Nichtklinische Studien zeigten bei sehr hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität.

Stillzeit

Salicylate, Paracetamol und Coffein werden in die Muttermilch sezerniert. Aufgrund des Coffeingehaltes kann das Verhalten des Säuglings beeinflusst werden (Erregung, schlechtes Schlafverhalten). Aufgrund des enthaltenen Salicylates besteht beim Kind möglicherweise auch ein Potential für nachteilige Wirkungen auf die Plättchenfunktion (eventuell leichte Blutungen), obwohl keine Berichte darüber vorliegen. Darüber hinaus gibt es Bedenken zur Anwendung von ASS im Hinblick auf das mögliche Auftreten des Reye-Syndroms bei Kindern. Demzufolge wird die Anwendung von Neuralgin PAC bei Kopfschmerzen und Migräne während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Acetylsalicylsäure

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

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Falle von Nebenwirkungen wie Benommenheit oder Schläfrigkeit keine Kraftfahrzeuge zu führen sind oder Maschinen bedient werden dürfen und ein Arzt zu konsultieren ist.

4.8 Nebenwirkungen

Viele der folgenden Nebenwirkungen sind eindeutig dosisabhängig und variieren intraindividuell.

In der Tabelle sind Nebenwirkungen von 16 klinischen Einzeldosis-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten zur Behandlung von Migräne, Kopfschmerzen oder Zahnschmerzen durch Zahnextraktion mit 4809 Teilnehmern und aus Spontanmeldungen nach Markteinführung aufgeführt. Als in der Tabelle aufgeführte Nebenwirkungen wurden diejenigen angesehen, die zumindest möglicherweise auf die Gabe von Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten zurückzuführen sind. Sie sind in abnehmender Reihenfolge nach der Häufigkeit ihres Auftretens gemäß dem Organklassensystem des MedDRA aufgeführt.

Für die Nebenwirkungen aus Spontanberichten kann die Häufigkeit nicht verlässlich bestimmt werden und ist daher als „nicht bekannt" angegeben.

Die Nebenwirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Spontanmeldungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Pharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	verlängerte Blutungszeit, Thrombozytopenie, Ekchymose
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit*, anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	verminderter Appetit
	Nicht bekannt	Natrium- und Flüssigkeitsretention Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Nervosität
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
	Selten	Angstzustände, Euphorie, Anspannung
	Nicht bekannt	Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit
	Gelegentlich	Tremor, Parästhesien, Kopfschmerz
	Selten	Geschmacksstörungen, Aufmerksamkeits-Störungen, Amnesie, Störungen der Koordination, Hyperästhesie, Sinus-Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Migräne, Somnolenz
Augenerkrankungen	Selten	Augenschmerzen, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
	Nicht bekannt	Vorübergehender Hörverlust
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arrhythmien
	Nicht bekannt	Palpitation
Gefäßerkrankungen	Selten	Erröten, periphere Durchblu- tungsstörungen
	Nicht bekannt	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Nasenbluten, Hypoventilation, Rhinorrhoe
	Nicht bekannt	Bronchospasmus
	Nicht bekannt	Dyspnoe, Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, abdominelle Beschwerden
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Durchfall, Erbrechen
	Selten	Aufstoßen, Blähungen, Schluckstörungen, Missempfindungen im/am Mund, übermäßige Speichelproduktion
	Nicht bekannt	Schmerzen im Oberbauch, Verdauungsstörungen, abdominale Schmerzen, gastrointestinale Blutungen (einschließlich Blutungen des oberen Magen-Darm-Trakts, Magenbluten, Magen-, Zwölffingerdarm- Geschwür-blutung, Mastdarmblutung), gastrointestinales Geschwür (einschließlich Magen-, Zwölffinger-darm-, Dickdarm-geschwür, peptisches Geschwür)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Leber- und Gallen- erkrankungen	Nicht bekannt	Leberversagen, erhöhte Leberenzyme, Reye-Syndrom (siehe Abschnitt 4.3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Selten	Hyperhidrose, Pruritus, Urtikaria
	Nicht bekannt	Erythem, Ausschlag, Angioödem, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Steifheit der Skelettmuskeln, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörung, erhöhter Harnsäurespiegel im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Erschöpfung, innere Unruhe
	Selten	Asthenie, Thoraxbeschwerden
	Nicht bekannt	Krankheitsgefühl, Unwohlsein
Untersuchungen	Gelegentlich	beschleunigte Herzfrequenz

* einschließlich Rhinitis
Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.

Es liegen keine Informationen vor, die nahelegen, dass das Ausmaß und die Art der Nebenwirkungen durch die einzelnen Bestandteile bei einer weisungsgemäßen Verwendung der Kombination verstärkt oder ihr Spektrum erweitert wird.
Die erhöhte Blutungsgefahr kann bis zu 4-8 Tagen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure bestehen. Sehr selten treten schwerwiegende Blutungen (z. B. Gehirnblutungen) auf, besonders bei Patienten mit unbehandelter Hypertonie und/ oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien. In Einzelfällen kann dies lebensbedrohlich sein.

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: http://www.bfarm.deanzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Verbindung mit Acetylsalicylsäure:
Zu den Anzeichen einer leichten Salicylat-Vergiftung gehören Benommenheit, Tinnitus, Taubheit, Schwitzen, warme Extremitäten mit unregelmäßigem Puls, Übelkeit und Erbrechen, Dehydration, Kopfschmerz und Verwirrung. Sie können bei Plasmakonzentrationen von 150 bis 300 µg/ml auftreten. Diese Symptome können durch Verringerung der Dosis oder Unterbrechung der Behandlung unter Kontrolle gebracht werden.
Bei Konzentrationen über 300 µg/ml kommt es zu schwereren Vergiftungen. Zu den Symptomen einer schweren Überdosierung gehören Hyperventilation, Fieber, Unruhe, Ketose, respiratorische Alkalose und metabolische Azidose. Eine ZNS-Depression kann zum Koma führen. Es kann auch zu Herzkreislaufversagen und Atemstillstand kommen.

Gelegentliche Anzeichen sind Hämatemesis, Hyperpyrexie, Hypoglykämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, erhöhte INR / PTR, intravaskuläre Gerinnung, Nierenversagen und nicht kardiales Lungenödem.
Anzeichen, die das zentrale Nervensystem betreffen, einschließlich Verwirrtheit, Desorientierung, Koma und Krämpfe sind bei Erwachsenen weniger häufig als bei Kindern.

Behandlung bei schwerer Überdosierung
Der Patient ist in ein Krankenhaus zu überweisen und die Giftnotrufzentrale ist sofort zu kontaktieren.
Falls der Patient mehr als 120 mg/kg Salicylat innerhalb der vergangenen Stunde zu sich genommen hat, sind wiederholte Dosen Aktivkohle oral zu verabreichen.
Bei Patienten, die mehr als 120 mg/kg Salicylat zu sich genommen haben, sind die Plasmakonzentrationen festzustellen, obwohl diese allein keine Rückschlüsse auf die Schwere der Vergiftung zulassen. Es sind in gleicher Weise klinische und biochemische Merkmale zu berücksichtigen.
Bei Plasmakonzentrationen von mehr als 500 µg/ml (350 µg/ml bei Kindern unter
5 Jahren) wird das Salicylat durch intravenöse Gabe von Natriumbicarbonat wirksam aus dem Plasma entfernt.
Forcierte Diurese sollte nicht allein angewendet werden, da sie die Salicylatausscheidung nicht verbessert und Lungenödeme verursachen kann.

In Fällen, in denen die Plasmakonzentration von Salicylaten mehr als 700 µg/ml beträgt (bei Kindern und älteren Menschen entsprechend weniger) oder bei Vorliegen einer schweren metabolischen Azidose sind Hämodialyse oder Hämoperfusion die Mittel der Wahl.

In Verbindung mit Paracetamol:
Eine Überdosis (insgesamt >10 g bei Erwachsenen oder >150 mg/kg bei einmaliger Einnahme) kann eine Leberzytolyse hervorrufen, die zu einer vollständigen und irreversiblen Lebernekrose (Leberversagen, metabolische Azidose, Nierenversagen) und schließlich zum Koma und möglicherweise zum Tod führen oder eine Lebertransplantation erfordern kann. Weniger häufig kann eine Nekrose der renalen Tubuli entstehen.
Frühe Anzeichen einer Überdosis (sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe, Lethargie und Schwitzen) klingen in der Regel innerhalb der ersten 24 Stunden ab.
Abdominale Schmerzen können erste Anzeichen für eine Leberschädigung sein. Sie tritt in der Regel nicht innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden auf und kann verspätet bis zu 4 bis 6 Tage nach der Einnahme auftreten. Im Allgemeinen treten maximale Leberschäden zwischen 72 und 96 Stunden nach Einnahme auf. Unregelmäßigkeiten der Glucosemetabolisierung und metabolische Azidose können auftreten. Akutes Nierenversagen mit akuter tubulärer Nekrose kann auch ohne ein schweres Leberversagen auftreten. Herzrhythmusstörungen und Pankreatitis wurden berichtet. Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine Enzyminduktion bewirken können, wie
z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin und Johanniskrautpräparate oder mit Alkoholabusus in der Anamnese oder die unter Mangelernährung leiden, haben ein erhöhtes Risiko.

Behandlung einer Überdosierung
Im Falle einer Überdosierung ist eine sofortige medizinische Behandlung erforderlich, auch wenn keine Symptome einer Überdosierung vorliegen.
Wenn eine Überdosierung bestätigt oder vermutet wird, wenden Sie sich sofort an Ihr Giftinformationszentrum und überweisen Sie den Patienten zur Überwachung und fachkundigen Behandlung an das nächstgelegene Notfallzentrum. Dies sollte auch bei Patienten ohne Symptome oder Anzeichen einer Überdosierung aufgrund des Risikos einer verzögerten Leberschädigung geschehen.

Falls vermutet wird, dass der Patient mehr als 150 mg/kg Paracetamol innerhalb der vergangenen Stunde zu sich genommen hat, sind wiederholte Dosen Aktivkohle oral zu verabreichen. Falls Acetylcystein oder Methionin oral verabreicht werden sollen, sollte jedoch die Aktivkohle aus dem Magen entfernt werden, damit sie die Aufnahme des Antidotes nicht behindert.

Antidote
N-Acetylcystein sollte so bald wie möglich intravenös oder oral verabreicht werden. Es ist innerhalb der ersten 8 Stunden nach Einnahme der Überdosis am wirksamsten.
Danach nimmt die Wirkung des Antidots fortschreitend ab. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine Behandlung bis zu 24 Stunden nach der Einnahme (und noch darüber hinaus) nützlich ist.
Methionin ist innerhalb der ersten 10 Stunden nach der Einnahme der Paracetamol- Überdosis am wirksamsten. Leberschäden sind häufiger und stärker, wenn die Behandlung mit Methionin mehr als 10 Stunden nach der Einnahme der Überdosis beginnt.
Orale Resorption könnte durch Erbrechen oder Einnahme von Aktivkohle verringert werden.

In Verbindung mit Coffein:
Zu den üblichen Anzeichen gehören Magenschmerzen, Erbrechen, Angstzustände, Nervosität, Unruhe, Schlaflosigkeit, Erregung, Muskelzuckungen, Verwirrung, Zittern und Krämpfe. Die Aufnahme großer Mengen Coffein kann auch Hyperglykämie auftreten. Kardiale Symptome schließen Tachykardie und Arrhythmien ein. Die Symptome können durch Verringerung oder Abbruch der Coffein-Aufnahme unter Kontrolle gebracht werden.
Wenn bei diesem Arzneimittel klinisch signifikante Symptome einer Überdosierung von Coffein auftreten, ist die aufgenommene Menge mit einer schwerwiegenden Paracetamol-bedingten Lebertoxizität verbunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika;
Acetylsalicylsäure, Kombinationen exkl. Psycholeptika ATC-Code: N02BA51

Wirkmechanismus

Acetylsalicylsäure hat schmerzstillende, fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkeigenschaften, vor allem aufgrund der Hemmung der Biosynthese von Prostaglandinen und Thromboxanen aus Arachidonsäure durch irreversible Acetylierung der Cyclooxygenase (COX)-Enzyme.

Paracetamol hat schmerzstillende und fiebersenkende Wirkeigenschaften; im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure hemmt es jedoch nicht die Thrombozytenaggregation.

Die Zugabe von Coffein verstärkt die schmerzlindernden Wirkungen von Acetylsalicylsäure und Paracetamol.

Pharmakodynamische Wirkungen
Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure ist ein entzündungshemmender Wirkstoff, hauptsächlich aufgrund der Hemmung von Entzündungsmediatoren über eine Cyclooxygenase-Hemmung im peripheren Geweben. Diese Unterdrückung des Cyclooxygenase-Weges in peripheren Geweben kann zu seiner primären Nebenwirkung einer Magenreizung führen.
Niedrige Dosen von Acetylsalicylsäure beeinträchtigen die Blutplättchenaggregation durch irreversible Hemmung der Blutplättchencyclooxygenase (COX-1). Dieser Effekt hält für die Lebensdauer des Blutplättchens an und verhindert die Bildung des Blutplättchenaggregationsfaktors Thromboxan A2. Bei höheren Dosen (mehr als 150-300 mg / Tag) hemmt Acetylsalicylsäure in Endothelzellen reversibel die Cyclooxygenase-abhängige Bildung von Prostaglandin I2 (Prostacyclin), einem arteriellen Vasodilatator, der die Blutplättchenaggregation hemmt. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass Acetylsalicylsäure beim Menschen thrombogen ist.

Paracetamol
Für Paracetamol wurden zentrale Wirkmechanismen vorgeschlagen und periphere Gewebe können in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden. Für schützende Prostaglandine im Magen-Darm-Trakt wurde nur eine geringe Hemmwirkung von Paracetamol berichtet.

Coffein
Coffein verstärkt die analgetische Wirkung von Paracetamol und Acetylsalicylsäure und verkürzt die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung.

Migränestudien
Die Wirksamkeit von Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten bei der Behandlung akuter Migräneanfälle wurde in 3 doppelblinden placebokontrollierten Einzeldosis- Studien sowie in 2 doppelblinden placebo- und aktivkontrollierten Einzeldosis-Studien bestätigt, einmal verglichen mit 400 mg Ibuprofen und einmal mit 50 mg Sumatriptan. In diesen Studien bestand die Einzeldosis Paracetamol/ASS/Coffein aus 2 Tabletten (500 mg Acetylsalicylsäure, 500 mg Paracetamol, 130 mg Coffein).

In den drei placebokontrollierten Studien waren Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten dem Placebo überlegen in der Reduktion der Migräneschmerzintensität zu leichten oder keinen Schmerzen 2 Stunden nach Einnahme. Die Linderung der Migränesymptome, wie Migräneschmerz, setzte nach 30 Minuten ein.

In einer placebo- und aktivkontrollierten Studie wurden Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten und Ibuprofen (2 Tabletten Ibuprofen à 200 mg) in der Behandlung von Migräne verglichen. Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten zeigten eine signifikant stärkere Schmerzlinderung als Ibuprofen ab 2 Stunden nach Einnahme und führte 20 Minuten schneller zu einer klinisch relevanten Schmerzreduktion.

In einer weiteren placebo- und aktivkontrollierten Pilotstudie in der frühen Behandlung von Migräne wurden Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten mit 50 mg Sumatriptan und Placebo verglichen. In dieser Studie zeigten Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten eine signifikant höhere Effektivität als 50 mg Sumatriptan in der Reduktion der Migräneschmerzintensität über die 4-stündige Behandlungsdauer. 50 mg Sumatriptan zeigte eine Überlegenheit zu Placebo in diesem Parameter, aber in keinem statistisch relevantem Maße.

In einer separaten placebo- und aktivkontrollierten Post-Marketing-Studie, konnte eine Nicht-Unterlegenheit von Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten gegenüber 100 mg Sumatriptan nicht gezeigt werden. In der Akutbehandlung der Migräne sorgten Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten jedoch für Schmerz- und Symptomlinderung für über 24 Stunden.
Insgesamt wurde nachgewiesen, dass Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten Migränesymptome wie Kopfschmerz, Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit sowie funktionelle Beeinträchtigung wirksam lindert.

Kopfschmerzstudien
Die Wirksamkeit von Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten wurde in 4 unabhängigen multizentrischen, doppelblinden, 1000 mg Paracetamol- und placebokontrollierten Crossover-Studien bei der Behandlung von episodischem Spannungskopfschmerz untersucht. In all diesen Studien erwiesen sich Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten in allen Wirksamkeitsparametern (Schmerzintensität und -linderung während des ganzen Untersuchungszeitraums) Placebo und Vergleichsprodukten (Einzelwirkstoffen) als durchweg überlegen.
Eine weitere multizentrische, doppelblinde klinische Studie bei Spannungskopfschmerz verglich das Einsetzen der Analgesie unter Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten mit Placebo und 400 mg Ibuprofen. Bei dieser Studie berichteten die mit Paracetamol/ASS/Coffein behandelten Teilnehmer nach 15 Minuten bis 4 Stunden über eine wesentlich stärkere Schmerzlinderung, als die placebobehandelte Gruppe. Dieses Ergebnis gilt sowohl für die Endpunkte der Schmerzlinderung als auch für die Ansprechrate.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Resorption
Acetylsalicylsäure wird nach oraler Verabreichung vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt (GI) resorbiert. Etwa 70% einer Acetylsalicylsäuredosis erreichen den Kreislauf unverändert; die restlichen 30% werden während der Resorption durch Esterasen im GI-Trakt, in der Leber oder im Plasma zu Salicylsäure hydrolysiert. Die maximale Plasmakonzentration von Salicylat wird innerhalb 1-2 Stunden mit Einzeldosen erreicht. Nahrungsaufnahme reduziert die Geschwindigkeit, aber nicht das Ausmaß der Resorption.

Verteilung
Salicylsäure ist in allen Geweben und Flüssigkeiten des Körpers einschließlich des Zentralnervensystems (ZNS) weit verbreitet. Die

höchsten Konzentrationen finden sich in Plasma, Leber, Nierenrinde, Herz und Lunge. Acetylsalicylsäure und Salicylsäure sind teilweise an Serumproteine und hauptsächlich an Albumin gebunden. Die Proteinbindung von Salicylat ist konzentrationsabhängig, d. h. nichtlinear. Bei niedrigen Konzentrationen (<100 Mikrogramm / Milliliter (µg / ml)) sind ungefähr 90 % des Plasmasalicylats an Albumin gebunden, während bei höheren Konzentrationen (> 400 (µg / ml)) nur etwa 40-70% gebunden sind.
Salicylsäure passiert die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation
Acetylsalicylsäure wird im Plasma zu Salicylsäure (mit einer Halbwertszeit von 15 bis 20 Minuten) hydrolysiert, so dass die Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure 1-2 Stunden nach der Dosierung im Wesentlichen nicht nachweisbar sind. Salicylsäure wird hauptsächlich in der Leber unter Bildung von Salicylursäure durch Konjugation mit Glycin, Salicylphenolglucuronid und Salicylacylglucuronid durch Konjugation mit Glucuronsäure und einer Reihe geringerer Metaboliten konjugiert. Nach einer Einzeldosis von 1 g Acetylsalicylsäure beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit von Salicylsäure ungefähr 6 Stunden. Der Salicylatstoffwechsel ist sättigbar und die Gesamtkörperclearance nimmt bei höheren Serumkonzentrationen ab, da die Leber nur begrenzt in der Lage ist, sowohl Salicylursäure als auch Phenolglucuronid zu bilden. Die Halbwertszeit von Salicylat variiert mit der Dosierung. Nach toxischen Dosen (10-20 Gramm (g)) kann die Plasma-Halbwertszeit auf über 20 Stunden erhöht werden.

Elimination
Salicylsäure und ihre Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff hängt vom pH-Wert im Urin ab. Wenn der pH-Wert im Urin von 5 auf 8 steigt, wird ein größerer Teil der verabreichten Dosis als freie Salicylsäure eliminiert und die renale Clearance von freiem Salicylat steigt von <5 % auf >80 %. Nach therapeutischen Dosen werden ungefähr 10 % als Salicylsäure, 75 % als Salicylursäure und 10 % Phenol- und 5 % Acylglucuronide von Salicylsäure im Urin ausgeschieden.

Paracetamol

Resorption
Paracetamol wird im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert, maximale Peak-Plasmakonzentrationen werden etwa 30 Minuten bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Verteilung
Die Plasma-Protein-Bindung ist bei üblichen therapeutischen Konzentrationen vernachlässigbar, nimmt jedoch mit zunehmenden Konzentrationen zu.

Biotransformation
Es wird in der Leber metabolisiert und in den Urin hauptsächlich als Glucuron- und Sulphat-Konjugate ausgeschieden.
Ein geringer hydroxylierter Metabolit, der normalerweise in sehr geringen Mengen durch Oxidasen mit gemischten Funktionen in der Leber produziert wird und der normalerweise durch Konjugation mit Leberglutathion entgiftet wird, kann sich nach einer Überdosierung mit Paracetamol ansammeln und Leberschäden verursachen.

Elimination
Weniger als 5 % werden als unverändertes Paracetamol ausgeschieden.
Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1 bis 4 Stunden.

Coffein

Resorption
Coffein wird nach oraler Verabreichung vollständig und schnell resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen werden im nüchternen Zustand nach 5 bis 90 Minuten erreicht. Es gibt keine Hinweise auf einen prä-systemischen Metabolismus.

Verteilung
Coffein verteilt sich in alle Kompartimente. Die mittlere Plasmaproteinbindung von Coffein beträgt 35 %.

Biotransformation
Coffein wird fast vollständig durch Oxidation, Demethylierung und Acetylierung metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind 1-Methylxanthin, 7-Methylxanthin und 1,7-Dimethylxanthin (Paraxanthin). Nebenmetaboliten sind 1-Methylharnsäure und 5-Acetylamino-6 formylamino-3-methyl-uracil (AMFU).

Elimination
Die Elimination erfolgt bei Erwachsenen fast ausschließlich durch den Leberstoffwechsel.
Bei Erwachsenen weist die Eliminationsrate starke individuelle Schwankungen auf. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 4,9 Stunden, mit Schwankungen von 1,9 bis 12,2 Stunden.

In Kombination
In der Kombination der drei Wirkstoffe ist die Menge des einzelnen Wirkstoffes niedrig. Es findet keine Auslastung der Eliminierungsprozesse, mit den daraus resultierenden Risiken einer erhöhten Halbwertszeit und Toxizität statt.
Pharmakokinetische Daten der Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein entsprechen den bekannten pharmakokinetischen Profilen für jede Einzelsubstanz oder für die Kombination jedes Analgetikum mit Coffein.
Es sind keine relevanten Wechselwirkungen zwischen Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein bekannt und es gibt auch keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der Anwendung in Kombination. Er-

gebnisse in Bezug auf die Pharmakokinetik von Paracetamol/ASS/Coffein Tabletten waren wie erwartet, und keine Wechselwirkungen zwischen den drei Wirkstoffen wurden beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Acetylsalicylsäure
Präklinische Tierstudien mit Acetylsalicylsäure zeigten keine Organtoxizität mit Ausnahme von Effekten auf die Magen-Darm-Schleimhaut und, in hohen Dosierungen, Nierenschäden. Acetylsalicylsäure ist weder mutagen noch karzinogen.
In einer Reihe von Tierspezies wurde gefunden, dass Salicylate in maternaltoxischen Dosen teratogene Wirkungen haben (z. B. kardiale und skelettale Missbildungen, Mittelliniendefekte). Implantationsstörung, embryotoxische und fetotoxische Wirkungen sowie Störung der Lernfähigkeit bei den Nachkommen nach pränataler Exposition sind berichtet worden.

Paracetamol
Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität zeigen präklinische Daten keine spezielle Gefährdung für den Menschen bei therapeutisch relevanten Dosen.
Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und Entwicklung verwendet werden.
Überdosierung kann zu schwerer Hepatotoxizität führen.

Coffein
Es wurde gezeigt, dass Coffein kein mutagenes und onkogenes Risiko aufweist. In Tierstudien an verschiedenen Spezies (Ratte, Mäuse, Kaninchen) waren sehr hohe Coffeindosen mit einer Zunahme von Geburtsfehlern verbunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/PVC/PVDC-Blisterpackung.

Packungsgrößen: 10, 20, 30 und 40 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
Dr.-Robert-Pfleger-Str. 12
96052 Bamberg

Postfach
Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7003692.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.10.2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.08.2026

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig