

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dolomo – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält:

Acetylsalicylsäure	250 mg
Paracetamol	250 mg
Coffein	50 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tablette mit der Prägung „T“ auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute leichte bis mäßig starke Schmerzen.

Dolomo wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert (in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis). Bezogen auf den Paracetamol-Anteil der fixen Kombination dürfen 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis nicht überschritten werden.

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

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Einzeldosis: 1 bis maximal 2 Tabletten.

Bei Bedarf kann die Anwendung im Abstand von 6-8 Stunden bis zu einer Maximaldosis von 3-mal täglich 2 Tabletten wiederholt werden.

Kinder unter 12 Jahren:

Über die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen, gegebenenfalls kann man sie auch zuvor in Wasser zerfallen lassen und nach der Einnahme noch genügend Flüssigkeit nachtrinken. Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu verzögertem Wirkungseintritt führen.

Die letzte Einnahme der Tabletten sollte nicht nach dem späten Nachmittag erfolgen, um eine schlafstörende Wirkung des Coffeins zu vermeiden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Dolomo sollte ohne ärztliche Anordnung nicht länger als 3-4 Tage und nicht in höherer Dosierung angewendet werden. Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Besondere Patientengruppen

Leber- und Nierenfunktionsstörungen leichteren Grades oder Gilbert-Syndrom:

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen leichteren Grades sowie bei Patienten mit Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden, bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist Dolomo kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde;
- Magen- und Darmgeschwüre;
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSARs bedingt waren;
- aktive oder in der Vorgeschichte bekannte Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre/Haemorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen;
- hämorrhagische Diathese;
- schwere Herzinsuffizienz;
- Arzneimittel-induzierter Kopfschmerz (siehe Abschnitt 4.4);
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
- schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh > 9) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4);
- genetisch bedingter Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (Symptom: hämolytische Anämie);
- übermäßiger bzw. chronischer Alkoholkonsum;
- Kombination mit Methotrexat in Dosen ab 15 mg/Woche;
- letztes Trimenon der Schwangerschaft;
- Kinder unter 12 Jahre;
- Kinder oder Jugendliche mit Windpocken oder Grippe (Influenza) wegen des Risikos der Entwicklung eines Reye-Syndroms (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schweren Leberschäden führen. Die Gabe eines Antidots sollte so rasch wie möglich erfolgen (siehe Abschnitt 4.9).

Dolomo sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- Asthma bronchiale
- Allergien (z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen
- Leberschädigungen leichteren Grades (Child-Pugh < 9) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3)
- Nierenfunktionsstörungen leichteren Grades (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3)
- gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulanzen
- Kombination mit Methotrexat in Dosen unter 15 mg/Woche
- kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Hypertonie) (siehe *Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte*)
- Oxalurie
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- chronischen oder wiederkehrenden Magen-Darm-Beschwerden
- bei Dialysepatienten
- Hyperthyreose (Gefahr von Coffein-Nebenwirkungen)
- Bei Fehl- und Mangelernährung oder anderen Stoffwechseldefiziten besteht aufgrund verminderter Glutathionreserven bereits bei normaler Dosierung ein erhöhtes Intoxikationsrisiko (siehe Abschnitt 5.2)

Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte

Vorsicht ist in der Anwendung bei Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese geboten, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR - Therapie berichtet wurden. Eine angemessene Überwachung und Beratung dieser Patienten ist angeraten.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Dolomo bei einer täglichen Dosis von 1 - 6 Tabletten auszuschließen.

Bei bestehenden Arrhythmien besteht die Gefahr einer Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen.

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 Kortikoide, Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine

Behandlung mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) 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).

Andere Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

Bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen sollte Acetylsalicylsäure nur auf ärztliche Anordnung angewendet werden, da in sehr seltenen Fällen im Zusammenhang mit Virusinfektionen (insbesondere Influenza und Varicellen) und der Einnahme von Acetylsalicylsäure das lebensbedrohliche Reye-Syndrom (Leberschäden, Enzephalopathie) berichtet wurde. Erste Symptome dafür sind langandauerndes Erbrechen, Benommenheit und Bewusstlosigkeit, die eine sofortige Intensivbehandlung erfordern (siehe Abschnitt 4.3).

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

Acetylsalicylsäure kann Bronchospasmen begünstigen und Asthmaanfälle oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Risikofaktoren sind bestehendes Asthma, Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronische Atemwegserkrankungen oder eine bestehende Überempfindlichkeit gegenüber anderen Allergenen. Bei den ersten Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion sind das Arzneimittel abzusetzen und sofort ein Arzt zu verständigen.

Vor einer geplanten Operation (auch bei kleineren Eingriffen, wie z.B. Zahnextraktionen) ist der thrombozytenaggregationshemmende Effekt zu beachten: Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung (1-2 g/Tag) die Harnsäureausscheidung. Dadurch kann bei Patienten mit niedriger Harnsäureausscheidung ein Gichtanfall ausgelöst 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.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

Dolomo sollte ohne ärztliche Anordnung nicht länger als 3 Tage und nicht in höherer Dosierung angewendet werden. Bei längerem Gebrauch oder überhöhter Dosierung kann es zu dauerhaften Nierenschädigungen mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) sowie zu Leberschäden kommen.

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

Wenn während der Anwendung von Dolomo Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, soll der Patient unverzüglich einen Arzt aufsuchen, damit dieser die Notwendigkeit einer antiinfektiösen/antibiotischen Therapie prüfen kann.

Bei bestehenden Angstsyndromen kann die Einnahme von Dolomo (Coffein) diese Symptome verstärken.

Bei längerem hoch dosierten, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen (siehe Abschnitt 4.3). In solchen Fällen darf ohne eine ärztliche Beratung keine weitere Einnahme des Schmerzmittels erfolgen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- *Antikoagulanzen* (z. B. *Cumarinderivate, Heparin, Thrombolytika, andere Thrombozytenaggregationshemmer* (z.B. *Ticlopidin, Clopidogrel*), *andere nicht-steroidale Antirheumatika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, systemische Glucokorticoide und Alkohol*:
Das Blutungsrisiko wird verstärkt (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko für Geschwüre und gastrointestinale Blutungen wird erhöht. Systemische Glucocorticoide können die Salicylat-Plasmaspiegel durch gesteigerte Elimination verringern (Gefahr der Salicylat-Toxizität beim Absetzen der Glucocorticoide).
- *Methotrexat*
Die erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Methotrexat werden verstärkt. Bei einer Therapie mit Methotrexat-Dosen ab 15 mg/Woche darf Dolomo nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
- *orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe)*
Die hypoglykämische Wirkung wird verstärkt.
- *Valproinsäure*
Die Plasmaspiegel von Valproinsäure können erhöht werden.
- *Digoxin*
Die Konzentration von Digoxin im Blut kann erhöht sein.

Abschwächung der Wirkung:

- *Urikosuria* (z.B. *Benzbromaron, Probenecid*
Die urikosurische Wirkung wird vermindert (siehe Abschnitt 4.4).
- *Diuretika*
Die glomeruläre Filtration wird durch verminderte renale Prostaglandinsynthese bei ASS-Dosen ab 3 g/Tag vermindert.
- *ACE-Hemmer*
Die glomeruläre Filtration wird durch Hemmung der vasodilatorischen Prostaglandine bei ASS-Dosen ab 3 g/Tag vermindert. Die antihypertensive Wirkung kann verringert werden.

Paracetamol

- *Bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika* (u. a. *Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin*) sowie *Rifampicin, Alkoholmissbrauch und potentiell hepatotoxische Substanzen*:
Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden.

- *Salicylamid*
Die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol wird verlängert, bedingt Kumulationseffekte und damit Bildung des lebertoxischen Metaboliten.
- *Probenecid*
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 Paracetamoldosis verringert werden.
- *Arzneimittel mit Wirkung auf die Magenentleerung*
Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol können beeinflusst werden (z.B. kann Propanthelin zu einer Verzögerung und Metoclopramid zu einer Beschleunigung des Wirkungseintritts führen).
- *Cholestyramin*
Die Resorption von Paracetamol wird verringert.
- *Zidovudin*
Das Risiko einer Neutropenie kann verstärkt werden.
- *Insulin*
Die durch Überdosierung von Paracetamol verursachte Leberfunktionsstörungen können die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin vermindern.
- *Antikoagulanzen*
Die wiederholte Anwendung von Paracetamol über mehr als 1 Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzen, insbesondere Warfarin. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Gelegentliche Dosen haben keinen signifikanten Effekt.
- 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.

Hohe Dosen von Levodopa können mit dem chemischen Nachweis von Paracetamol im Plasma interferieren und einen falsch positiven Wert für Paracetamol ergeben.

Coffein

Einfluss von Coffein auf andere Wirkstoffe

- Die sedativen Wirkungen zahlreicher Wirkstoffe wie Barbiturate und Anthistaminika werden antagonisiert.
- Tachykarde Wirkungen (z. B. von Sympathomimetika, Schilddrüsenhormonen) werden verstärkt.
- Die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika kann gesteigert werden.
- Die Ausscheidung von Theophyllin wird verringert.
- Das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen vom Typ des Ephedrin wird erhöht.
- Die Ausscheidung von Lithium wird erhöht.
- Die Resorption von Ergotamin wird gesteigert.

Einfluss von anderen Wirkstoffen auf den Coffein-Metabolismus

- Eine Verminderung des Coffein-Abbaus bzw. Verzögerung der Elimination erfolgt durch orale Kontrazeptiva, Cimetidin, Disulfiram und Gyrasehemmer vom Chinolontyp.
- Eine Beschleunigung des Coffein-Abbaus erfolgt durch Barbiturate und Rauchen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit des Kombinationspräparates in der Schwangerschaft vor.

Tierversuche ergaben einen Hinweis auf einen teratogenen Effekt von Acetylsalicylsäure und Coffein bei hohen Dosen. Bei gelegentlicher Anwendung während des 1. und 2. Trimenons zeigten epidemiologische Studien am Menschen kein relevant erhöhtes teratogenes Risiko.

Während der ersten 6 Monate der Schwangerschaft ist die Indikation streng zu stellen, die Dosierung möglichst gering zu halten und auf Einzelgaben zu beschränken.

Im letzten Trimenon der Schwangerschaft darf Dolomo nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 Prostaglandinsynthesehemmers 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 ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte daher Dolomo nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Dolomo von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn Dolomo während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregations-hemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Dolomo während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Paracetamol

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildung verursachende noch 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.

Dennoch sollte Dolomo während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Dolomo nicht über einen längeren Zeitraum, in höheren Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

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 und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestillt werden.

Paracetamol und **Coffein** 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 sind bisher nicht bekannt geworden.

Bei kurzfristiger Anwendung von Dolomo in der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestillt werden.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Verhaltens im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit

einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Acetylsalicylsäure

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt:

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

Selten bis sehr selten:

- Eisenmangelanämie (als Folge okkulten Magen-Darm-Blutungen)
- schwerwiegende Blutungen wie z. B. intrazerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt:

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen, Urticaria

Selten:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- schwerwiegende Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

- Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen

Selten:

- Magen-Darmblutungen (Hämatemesis, Melanea, okkulte Blutung), die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können
- Magen-Darmgeschwüre (Ulcus ventriculi/duodeni), unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, das Arzneimittel abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Sehr selten:

- Erhöhung der Leberwerte

Paracetamol

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Selten:

- allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie

Sehr selten:

- Agranulozytose, Panzytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt:

- Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

- erhöhte Lebertransaminasen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten:

- bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen wie einfacher Hautausschlag, Urtikaria, Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum anaphylaktischen Schock

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- Schwerwiegende Hautreaktionen (insbesondere Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse)

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.

Coffein

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt:

- Kopfdruck, Schlaflosigkeit, innere Unruhe.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt:

- Tachykardie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt:

- Magenbeschwerden.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt:

- Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Dolomo können Symptome einer Intoxikation auftreten, die den Symptomen einer Intoxikation mit den Einzelsubstanzen entsprechen.

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, Glutathion-Mangel (z. B. durch chronischen Alkoholmissbrauch, chronische Fehlernährung oder Grunderkrankung) und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Symptome der Intoxikation:

Acetylsalicylsäure

Die Symptome einer akuten Acetylsalicylsäurevergiftung sind Kopfschmerzen, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Seh- und Hörstörungen, Schwindel und Verwirrungszustände. Diese Symptome können durch Reduzierung der Dosierung rückläufig sein.

In Fällen schwerer Vergiftung sind Fieber, Hyperventilation, Delirium, Tremor, Konvulsionen, Atemnot, Schweißausbrüche, Blutungen, Dehydration, Störungen des Säure-Base-Haushaltes und der Elektrolytbalance im Plasma (Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose), schwere Hypoglykämie, Temperaturerhöhung, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen und Koma beobachtet worden.

Paracetamol

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, 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.

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 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 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 Hypokaliämie, Myokardanomalien und Pankreatitis.

Coffein

Frühe Anzeichen einer Vergiftung mit Coffein können ab 1g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Vergiftungssymptome sind üblicherweise Tremor und Unruhe. Bei starker Überdosierung von Coffein können Sehstörungen, Konvulsionen, Übererregung, und Herzrhythmusstörungen auftreten, gefolgt von Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Verwirrung. Bei

ernsten Vergiftungen können Delirium, Anfälle, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien, Myocardschäden, Hypokaliämie und Hyperglykämie auftreten.

Therapie von Intoxikationen:

- Maßnahmen zur Verringerung der Resorption (Magenspülung, Aktivkohle)
- Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes
- forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert zwischen 7,5 - 8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene) bzw. > 300 mg/l (2,2 mmol/l) (Kinder)
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten
- weitere symptomatische Behandlung
- Kontrolle der Temperaturregulation und Atmung

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll.

N-Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme. Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden. Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

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

Zentrale Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden, eine supraventrikuläre Tachykardie kann mit Betablockern beherrscht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Als Wirkprinzip wird die Hemmung der Cyclooxygenase und damit die Hemmung der Bildung von Prostaglandin E₂, Prostaglandin I₂ und Thromboxan A₂ beschrieben. Acetylsalicylsäure besitzt eine ausgeprägte, irreversible Thrombocyten-aggregationshemmende Wirkung. Dafür werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,5 und 1,0 g wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur, wie z. B. bei Erkältung oder Grippe, zur Temperatursenkung und zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen.

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans angewendet. Dafür werden generell hohe Dosierungen von 4 bis 8 g pro Tag auf mehrere Einzeldosen verteilt benutzt.

Acetylsalicylsäure und der Metabolit Salicylsäure wirken lokal schleimhautreizend. Schon bei therapeutischer Dosierung können Blutungen dosisabhängig im Magen-Darm-Trakt entstehen. Bei chronischer Anwendung kann es daher zur Anämie (Eisenmangelanämie) kommen.

Paracetamol ist eine analgetisch und antipyretisch, jedoch sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz.

Der Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. 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 als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Coffein ist ein Xanthinderivat, das nach therapeutischen Dosen vorwiegend als Antagonist der Adenosinrezeptoren wirkt. Dadurch wird die hemmende Wirkung des Adenosins auf das ZNS vermindert. Es hebt kurzfristig Ermüdungserscheinungen beim Menschen auf und fördert die physische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit. In der Kombination soll Coffein zu einer gewissen Verstärkung der analgetischen Wirksamkeit beitragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Die Resorption nach oraler Gabe von Acetylsalicylsäure erfolgt, abhängig von der galenischen Formulierung, schnell und vollständig. Die absolute Bioverfügbarkeit von analgetisch/antiphlogistischen Dosen der Acetylsalicylsäure nach oraler Applikation beträgt 60 – 70 %. Acetylsalicylsäure wird vor, während und nach der Resorption in seinen aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,3 – 2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht.

Die Plasmaeiweißbindung beim Menschen ist konzentrationsabhängig: Werte von 66 – 98 % (Salicylsäure) wurden gefunden. Im Liquor und in der Synovialflüssigkeit ist Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachweisbar.

Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist in starkem Maße von der Dosis abhängig, da die Metabolisierung von Salicylsäure kapazitätslimitiert ist (fluktueller Eliminationshalbwertszeit zwischen 2 und 15 Stunden). 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 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 - 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 - 4 Stunden 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 zwei 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-benzochinonimin, 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 bis 80%) und Sulphatkonjugate (20 bis 30%) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5% werden in unveränderter Form ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei 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.

Fixe Kombination von Paracetamol und Coffein:

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.

Coffein

Coffein wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert ($t_{1/2} = 2 - 13$ Minuten) und ist vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme von 5 mg/kg wurde die Cmax 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.

Coffein wird in der Leber metabolisiert. Coffein und seine Metabolite werden überwiegend renal eliminiert. Nur etwa 1% der verabreichten Dosis wird unverändert ausgeschieden.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 3 und 7 Stunden.

Die Hauptmetabolite sind 1-Methylharnsäure (12 - 38 %), 1-Methylxanthin (8 - 19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer 6-Monatsstudie mit der Kombination Acetylsalicylsäure/ Paracetamol/Coffein an der Ratte traten keine unerwarteten toxischen Effekte auf.

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

Paracetamol

In Tierversuchen 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 angewendet 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 tumorigene 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. Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

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.

Anzeichen der Toxizität bei Coffein waren kardiovaskuläre und zentralnervöse Veränderungen. Bei längerfristiger Gabe ruft Coffein im Tierexperiment in hohen, therapeutisch nicht relevanten Dosen Geschwüre im Gastrointestinaltrakt, Leber- und Nierenschäden hervor.

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

Maisstärke
Hypromellose
hochdisperses Siliziumdioxid
mikrokristalline Cellulose

Talkum
Dimeticon
Polysorbat 80
Sorbinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC-Aclar®-PVC/Aluminium) mit 36 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GLENWOOD GMBH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastraße 17
81925 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

14.419

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 13.03.1970
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 22.06.2011

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.