

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EUDORLIN® Schmerztabletten

400 mg/50 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 400 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.) und 50 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis nahezu weiß, biplane Tabletten mit Facettenrand und einseitiger Prägung „Eu“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bei leichten bis mäßig starken Schmerzen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle.

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Der Abstand sollte in der Regel 4 – 8 Stunden betragen.

Alter	Einzeldosis	Maximale Tagesdosis (24 Stunden)
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	1 Tablette (entsprechend 400 mg Acetylsalicylsäure und 50 mg Coffein)	bis zu 4 Tabletten (entsprechend 1600 mg Acetylsalicylsäure und 200 mg Coffein)

Patienten mit leichten bis mäßig schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei diesen Patienten muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden (Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten

Wegen des Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8) sollten ältere Menschen mit der niedrigsten Dosierung beginnen und besonders sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Bei fieberhaften Erkrankungen bitte **unbedingt** den Hinweis in Abschnitt 4.4 beachten.

Art der Anwendung

EUDORLIN Schmerztabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

EUDORLIN Schmerztabletten sollen ohne Befragen des Arztes/Zahnarztes nicht länger als 4 Tage oder in höheren Dosen eingenommen werden.

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 Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR) mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde
- gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR
- aktive oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre oder -Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- krankhaft erhöhte Blutungsneigung
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz
- Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche
- drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig angewendete Arzneimittel keine Acetylsalicylsäure bzw. kein Coffein enthalten.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe und bei Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz,

Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen (Notfallbereitschaft)

- bei gleichzeitiger Therapie mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln
- bei Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da Flüssigkeitseinlagerung, Bluthochdruck und Ödeme im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet wurden
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen): Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.
- bei einem Magen-/Zwölffingerdarm-Geschwür (peptische Ulzeration) oder einer -Blutung in der Vergangenheit
- bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion
- bei Patienten, die bereits zu geringer Harnsäureausscheidung neigen: Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Dies kann unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Coffein soll nur in niedriger Dosierung (ca. 100 mg, entspricht zwei EUDORLIN Schmerztabletten) bzw. unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden

- bei Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen)
- bei Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen)
- bei Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung)

Gastrointestinale Wirkungen

Die Anwendung von EUDORLIN Schmerztabletten in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen, wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer, wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter EUDORLIN Schmerztabletten zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten, verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das

gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es gibt zu wenige Daten um ein solches Risiko für Acetylsalicylsäure auszuschließen, wenn diese in einer täglichen Dosis von 0,5 g – 3 g gegeben wird.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sind EUDORLIN Schmerztabletten **sofort** abzusetzen.

Sonstige Hinweise

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

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

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

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

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

Durch die fiebersenkende Wirkung kann eine Besserung der Erkrankung vorgetäuscht werden. Gegebenenfalls ist ärztlicher Rat einzuholen.

Die häufigere Einnahme sollte ebenfalls vermieden werden bei Diabetes mellitus, Alkoholismus, Rheumatherapie, Dehydratation (z. B. nach Durchfällen, hohen Außentemperaturen, exzessiver körperlicher Belastung mit starkem Schwitzen), chronisch zu niedrigem Blutdruck und Traumen.

Siehe Abschnitt 4.6 bezüglich weiblicher Fertilität.

Kinder und Jugendliche

EUDORLIN Schmerztabletten dürfen nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren angewendet werden.

EUDORLIN Schmerztabletten sollen bei Kindern und Jugendlichen über 12 Jahren mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit, sein, die unbedingt **sofortiger** ärztlicher Behandlung bedarf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Acetylsalicylsäureanteil von EUDORLIN Schmerztabletten verstärkt die Wirkung folgender Arzneimittel bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko

- Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Heparin, Cumarin): erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung)
- Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolyse-Therapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen aufmerksam geachtet werden.
- Thrombozytenaggregationshemmer, wie niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Tag), Ticlopidin, Clopidogrel, andere NSAR, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und systemische Glukokortikoide: Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Digoxin und Lithium
- Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe): Der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Methotrexat (siehe Abschnitt 4.3)
- Valproinsäure

Der Acetylsalicylsäureanteil von EUDORLIN Schmerztabletten vermindert die Wirkung folgender Arzneimittel

- Diuretika
- ACE-Hemmer
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron)

Coffein

- Coffein wirkt synergistisch mit Arzneimitteln mit tachykarder Wirkung z. B. Sympathomimetika, Thyroxin.
- Das Abhängigkeitspotenzial von Arzneimitteln mit Wirkstoffen vom Ephedrintyp wird erhöht.
- Die Ausscheidung von Theophyllin wird durch Coffein herabgesetzt.
- Bei Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum können die Wechselwirkungen im Einzelnen unterschiedlich und nicht voraussehbar sein (z. B. Schlafmittel, wie Benzodiazepine).

- Coffein wirkt antagonistisch gegenüber Arzneimitteln mit sedativen Wirkungen, z. B. Barbiturate, Antihistaminika etc.
- Orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber.
- Gyrasehemmstoffe vom Chinoloncarbonsäure-Typ können die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.
- Barbiturate und Rauchen beschleunigen den Coffein-Abbau in der Leber.
- Coffein kann die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika steigern.

Es gibt keine Evidenz, dass ein mögliches Abhängigkeitspotenzial von Analgetika, wie Acetylsalicylsäure, durch Coffein erhöht wird. Auch wenn es aufgrund theoretischer Überlegungen angenommen werden kann, ist aufgrund des derzeitigen Erkenntnismaterials ein eigenständiges Missbrauchspotenzial von Coffein in Kombination mit Acetylsalicylsäure nicht belegt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die 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 Prostaglandin-Synthesehemmers 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 Prostaglandin-Synthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryonaler/fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandin-Synthesehemmer 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 während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons 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 und 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 Prostaglandin-Synthesehemmer

- 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 sind EUDORLIN Schmerztabletten im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

In verschiedenen Studien ist für Coffein bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss ein **erhöhtes** Risiko in Bezug auf den Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung des Kindes beobachtet worden.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons sollten EUDORLIN Schmerztabletten nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Wegen des Acetylsalicylsäureanteils sind EUDORLIN Schmerztabletten während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Acetylsalicylsäure und deren Abbauprodukte sowie Coffein gehen in geringen Mengen 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 Acetylsalicylsäure sind bisher nicht bekannt geworden.

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

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneimittel, 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

EUDORLIN Schmerztabletten haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10.000
<i>Häufigkeit nicht bekannt:</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Acetylsalicylsäure

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden, wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfälle, sowie geringfügige Blutverluste aus dem Magen-Darm-Bereich (Mikroblutungen)

Selten: Magen-Darmblutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können; Magen-Darmgeschwüre, die sehr selten zur Perforation führen können

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhungen der Leberwerte

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindel und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe auch Abschnitt 4.9).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Hautreaktionen

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, wie schwere Hautreaktionen (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme), eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischer Schock, Quincke-Ödem, vor allem bei Asthmatikern

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen, wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Herzerkrankungen

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem entzündungshemmenden Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von EUDORLIN Schmerztabletten Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Coffein

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Schlaflosigkeit, innere Unruhe

Herzerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit nicht bekannt: Magenbeschwerden

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch die fixe Kombination Umfang und Art der Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen verstärkt oder im Spektrum erweitert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen und kleinen Kindern (therapeutische Überdosierung oder häufige versehentliche Intoxikationen). In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Die Symptome und die Therapie einer Überdosierung von EUDORLIN Schmerztabletten setzen sich aus den Symptomen und Therapiemöglichkeiten der Intoxikation mit den Einzelstoffen zusammen.

Symptome

Acetylsalicylsäure

Eine akute Vergiftung mit tödlichem Ausgang kann beim Erwachsenen ab einer einmaligen Dosis von 10 g, bei Kindern ab 3 g Acetylsalicylsäure eintreten. Der Tod tritt in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Plasmakonzentrationen ab 300 – 350 µg Salicylsäure/ml können toxische Symptome, Konzentrationen ab etwa (400 –) 500 µg/ml komatös-letale Zustände bewirken.

Mäßige Intoxikation: Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung abgestellt werden.

Schwere Intoxikation: Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie

Coffein

Bei Einnahme von 1 g Coffein und mehr können bei Erwachsenen Vergiftungssymptome auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Die tödlichen Coffein-Dosen liegen zwischen 3 und 10 g. Die Vergiftung äußert sich vorwiegend in zentralnervösen Symptomen sowie in bedrohlichen Herz-Kreislauf-Reaktionen (auch Myokardschäden).

Kinder sind besonders gefährdet und können bereits nach Aufnahme von 15 mg/kg und mehr Symptome einer Überdosierung zeigen.

Notfallbehandlung

- sofortige Einweisung in die Fachabteilung des Krankenhauses
- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle
- Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts
- alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5 – 8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) bei Erwachsenen bzw. > 300 mg/l (2,2 mmol/l) bei Kindern
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation

- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten
- zentralnervöse Symptome und Krampfanfälle bei Überdosierung von Coffein können mit Benzodiazepinen, eine supraventrikuläre Tachykardie mit β -Adrenorezeptorantagonisten (Beta-Rezeptorenblocker) behandelt werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Andere Analgetika und Antipyretika – Acetylsalicylsäure, Kombination exkl.

Psycholeptika

ATC-Code: N02BA51

Acetylsalicylsäure

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

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 hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A_2 in den Thrombozyten blockiert. Dafür werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

Coffein

Coffein ist ein Xanthinderivat, das nach therapeutischen Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren wirkt. Dadurch wird die hemmende Wirkung des Adenosins auf das ZNS vermindert. Die günstige Wirkung von Coffein bei vasomotorischen Kopfschmerzen ist durch eine Kontraktion von Hirngefäßen und eine Senkung des Liquordruckes bedingt. Es hebt kurzfristig Ermüdungserscheinungen beim Menschen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -Fähigkeit.

Fixe Kombination

Die relative analgetische Wirkungsstärke der fixen Kombination von Acetylsalicylsäure und Coffein wird in verschiedenen Studien zwischen 1,3 und 1,7 gegenüber der gleichen Menge ASS (= 1) angegeben und führt zu einer entsprechenden Einsparung analgetischer Substanz.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen analgetischen Wirkung der Acetylsalicylsäure wird durch Coffein im Verhältnis auf die Hälfte gekürzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert. Die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Elimination

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 bis 3 Stunden, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 Stunden beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

Coffein

Resorption

Coffein zeigt eine Resorptionshalbwertszeit von 2 bis 13 Minuten und wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach Einnahme einer Dosis von 5 mg/kg wird die $C_{\max}$ innerhalb von 30 bis 40 Minuten erreicht. Sie liegt bei 9 – 10 µg/ml. Oral verabreichtes Coffein ist praktisch vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 bis 40 %, und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52 – 1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Biotransformation und Elimination

Die Plasmahalbwertszeit für Coffein liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden. Sie zeigt jedoch starke inter- und intraindividuelle Schwankungen. Es wurden auch Werte von 9 bis 10 Stunden gemessen. Coffein und seine Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert. Im 48-Stunden-Sammelharn fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, von denen nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein waren. 1-Methylharnsäure (12 – 38 %), 1-Methylxanthin (8 – 19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetaboliten. Die Fäzes enthielten nur 2 bis 5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit trat die 1,7-Dimethylharnsäure auf, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Eine relevante gegenseitige Beeinflussung der Kombinationspartner in Bezug auf die pharmakokinetischen Kenndaten ist nach bisheriger Beobachtung nicht gegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

In tierexperimentellen Untersuchungen traten, neben den bereits unter Abschnitt 4.8 beschriebenen Effekten, Nierenschäden nach Verabreichung hoher Acetylsalicylsäuredosen auf.

Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse kann eine Verstärkung der gastrointestinalen Reizwirkung der Kombination gegenüber den Einzelsubstanzen nicht ausgeschlossen werden.

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

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.

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, *in vitro* ein chromosomenbrechendes Potenzial. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet darauf hin, dass *in vivo* keine mutagenen Wirkungen zu erwarten sind.

Reproduktionstoxizität

Acetylsalicylsäure und Coffein passieren die Plazenta.

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt (z. B. kardiale oder skelettale Missbildungen, Bauchwanddefekte). Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei den Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

Bei sehr hohen Coffeindosen (über 100 mg/kg KG) wurden bei Ratten embryo- und fetotoxische, aber keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

Zu Erfahrungen am Menschen und Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke

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

Blisterpackung aus opaker PVDC-beschichteter Hart-PVC-Folie, weiß pigmentiert, versiegelt mit weicher Aluminiumfolie mit randoffener Kreuzperforation (kindergesicherte Verpackung)

Originalpackung mit 20 Tabletten (N2)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707 - 2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

44532.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08.02.2001

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig