Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neuranidal® N Schmerztabletten 250 mg/200 mg/50 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette
Runde, flache, weiße Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

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

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete
Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bei
- akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen.

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

Hinweis
Schmerzmittel sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung
Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	**Einzeldosis**	**Tagesgesamtdosis**
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	1-2 Tabletten (entsprechend 250-500 mg Acetylsalicylsäure, 200-400 mg Paracetamol und 50-100 mg Coffein)	bis 6 Tabletten (entsprechend 1500 mg Acetylsalicylsäure, 1200 mg Paracetamol und 300 mg Coffein)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 6-8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.

Art und Dauer der Anwendung
Die Tabletten sind in etwas Flüssigkeit gelöst oder unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einzunehmen. Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

Neuranidal® N soll längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen
Neuranidal® N ist kontraindiziert:
- bei 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,
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren,
- bei aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren/Hämorrhagien mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Leber- oder Nierenversagen,
- bei schwerer, unkontrollierter Herzinsuffizienz,
- in Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche,
- bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz,
- bei Kindern unter 12 Jahren,
- während des dritten Trimesters der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit:
- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- Allergien (z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen,
- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion,
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: Vor Behandlungsbeginn ist der Arzt bzw. der Apotheker zu befragen. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über

Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet,
- anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen). Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen,
- chronischem Alkoholmissbrauch,
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen),
- Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen),
- Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung).

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.

<u>Gastrointestinale Wirkungen</u>
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 frühere schwerwiegende gastrointestinale 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, Antikoagulanzien (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 Pkt 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 Protonenpumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die Langzeitanwendung der fixen Kombination kann insbesondere bei gleichzeitiger Exposition mit nephrotoxischen Substanzen, vorbestehender Nierenschädigung, genetischer Disposition oder Syndromen, die zu einer Nierenschädigung disponieren, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine Analgetika-Nephropathie führen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei Patienten, die bereits zu geringer Harnsäureausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

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

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

Eine Überschreitung der empfohlenen Paracetamol-Dosis kann zu sehr schweren Leberschäden führen. In diesem Fall ist eine umgehende Behandlung erforderlich. Die Gabe eines Antidots sollte so rasch wie möglich erfolgen (siehe Abschnitt 4.9).

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Medikamente kein Paracetamol enthalten bzw. dass die maximale Tagesdosis an Paracetamol nicht überschritten wird.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Acetylsalicylsäure
Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko durch:
- Antikoagulanzien (z.B. Warfarin, Heparin): Erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung),
- Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Ticlopidin, Clopidogrel), oder nichtsteroidale Antiphlogistika/Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und orale Glukokortikoide oder gleichzeitiger Alkoholkonsum: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulzera und Blutungen,
- Digoxin,
- Antidiabetika: Der Blutzuckerspiegel kann sinken,
- Methotrexat,
- Valproinsäure.

Abschwächung der Wirkung:
- Diuretika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr),
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr),
- Urikosurika (z.B. Probenecid, Benzbromaron).

Paracetamol
- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glukuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamol-Dosis verringert werden.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9)
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z.B. Metoclopramid, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.
- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, kann den Wirkungseintritt und die Aufnahme von Paracetamol verzögern.
- Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Salicylamide können zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol führen.
- Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzien. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf Laborwerte
Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

Coffein
- wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen von Substanzen wie Barbiturate, Antihistaminika etc.
- wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von Sympathikomimetika, Thyroxin etc.
- kann die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika steigern.
- setzt die Ausscheidung von Theophyllin herab.
- erhöht das Abhängigkeitspotential von Substanzen vom Typ des Ephedrin.
- Orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber, Barbiturate und Rauchen beschleunigen ihn.
- Gyrasehemmer des Chinoloncarbonsäure-Typs können die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.
- Bei Kombination von Coffein und Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum (z.B. Benzodiazepine) können im Einzelnen unterschiedliche und nicht voraussehbare Wechselwirkungen auftreten.

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

Acetylsalicylsäure

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines 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 embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte 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 während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden. Eine pränatale Überwachung auf Oligohydramnion und eine Verengung des Ductus arteriosus sollte in Betracht gezogen werden, wenn ab der 20. Schwangerschaftswoche mehrere Tage lang Acetylsalicylsäure verabreicht wurde. Acetylsalicylsäure sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben), 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-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten

oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist die Einnahme von Acetylsalicylsäure in Dosen von mehr als 100 mg/Tag während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dosen bis einschließlich 100 mg/Tag dürfen nur unter strenger geburtshilflicher Überwachung angewendet werden.

Paracetamol
Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Coffein
Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden. Tierexperimentelle Studien haben für sehr hohe Dosen an Coffein eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein, die Wirkstoffe von Neuranidal® N, 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 Acetylsalicylsäure oder Paracetamol sind bisher nicht bekannt geworden. Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestillt werden.

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Im Abschnitt 4.8 gelistete Nebenwirkungen können das Reaktionsvermögen jedoch beeinflussen.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose.
Häufigkeit 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 sind auch schwerwiegende Blutungen wie z.B. intrazerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzien berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödeme vor allem bei Asthmatikern.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufigkeit nicht bekannt: Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Tinnitus und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Herzerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Tachykardie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.
Selten: Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darmgeschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, das Arzneimittel abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.
Sehr selten: Leberfunktionsstörungen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr selten: Hypoglykämie.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen.

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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke
Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Personen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die

zu einer Enzyminduktion führen (therapeutische Überdosierung) oder versehentlichen Intoxikationen. Überdosierungen können zum Tode führen.

Symptomatologie
Die Symptome einer Überdosierung von Neuranidal® N setzen sich aus den Symptomen der Intoxikationen mit den Einzelstoffen zusammen.

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

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

Paracetamol
In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 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 Myokardanomalien und Pankreatitis.

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

Notfallbehandlung
- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle. Intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z.B. N-Acetyl-Cystein, in den ersten 10

Stunden bei Verdacht auf eine Intoxikation mit Paracetamol. N-Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten.
- Überwachung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes und der Plasmakonzentrationen von Paracetamol und Salicylaten,
- forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5-8) bei Plasmasalicylatkonzentration >500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene) bzw. >300 mg/l (2,2 mmol/l) (Kinder),
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation,
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten,
- weitere symptomatische Behandlung.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika
ATC-Code: N02BA51 Acetylsalicylsäure, Kombinationen exkl. Psycholeptika

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 hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A2 in den Thrombozyten blockiert.

Der analgetische und antipyretische Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der zerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Coffein ist ein Xanthinderivat, das in therapeutischen Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren wirkt. Dadurch wird die hemmende Wirkung des Adenosins auf das ZNS vermindert. Es hebt kurzfristig Ermüdungserscheinungen beim Menschen auf und steigert die analgetische Potenz von Acetylsalicylsäure und Paracetamol.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol besitzen verschiedene sich ergänzende Wirkungsmechanismen und eine in etwa gleiche Wirkdauer. In verschiedenen Tierversuchen ist eine additive Wirkung für Analgesie und bei Hyperthermie belegt. In einer humanpharmakologischen Untersuchung konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung bestimmt werden. Die relative analgetische

Wirkungsstärke der Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein wird in verschiedenen Studien zwischen 1,3 und 1,7 gegenüber der gleichen Menge ASS/Paracetamol (je 1) angegeben und führt zu einer entsprechenden Einsparung analgetischer Substanz. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein in verschiedenen Studien um 19-45% (Mittelwerte der Studien) verkürzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

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

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

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglukuronid, Salicylacylglukuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 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.

Paracetamol

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

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

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glukuronsäure 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.

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. 90% der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glukuronide (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.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Coffein
Coffein zeigt eine Resorptionshalbwertszeit von 2-13 min und wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Enteral aufgenommenes Coffein ist praktisch vollständig bioverfügbar. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 30-40 min erreicht.

Die Plasmaproteinbindung liegt zwischen 30 und 40%. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,52-1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 4,1 und 5,7 h, sie zeigt jedoch starke inter- und intraindividuelle Schwankungen.

Coffein und seine Metabolite werden vorwiegend renal eliminiert. 1-Methylharnsäure (12-38%), 1-Methylxanthin (8-19%) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15%) sind die Hauptmetabolite. Weniger als 2% Coffein erscheint unverändert im Urin. 2-5% des Coffeins werden über die Faeces ausgeschieden. Als Hauptmetabolit erscheint hier 1,7-Dimethylharnsäure. Bei Neugeborenen ist die Plasmahalbwertszeit auf bis zu 100 h verlängert.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Acetylsalicylsäure
In tierexperimentellen Untersuchungen traten neben den bereits unter Nebenwirkungen beschriebenen Effekten Nierenschäden nach Verabreichung hoher Acetylsalicylsäuredosen auf.

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich *in vitro* und *in vivo* bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Gleiches gilt für Untersuchungen zur Kanzerogenität. Salicylate haben in Tierversuchen an

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

Paracetamol

In Tierversuchen zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus, traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degenerationen des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s.o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metabolite, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen eingenommen werden.

Fälle von reversibler chronischer aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben. Orale Tagesdosen mit deutlich leberschädigender Wirkung liegen bei Nichtalkoholikern im Bereich von 5,8 g, wobei Intoxikationssymptome bereits 3 Wochen nach Einnahme auftreten können.

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.

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

Coffein

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Vorverkleisterte Stärke (Mais), Stearinsäure (Ph.Eur.), Talkum (E 553b).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30 ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
PVC/Aluminium Blisterpackung
Originalpackung mit 10 und 20 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Consumer Health Deutschland GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

39373.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Dezember 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2003

10. Stand der Information

April 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig