

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HA-Tabletten N gegen Schmerzen
250 mg/200 mg/50 mg pro Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 1–2 HA-Tabletten N gegen Schmerzen (entsprechend 250–500 mg Acetylsalicylsäure, 200–400 mg Paracetamol und 50–100 mg Coffein) ein, wenn erforderlich bis zu dreimal täglich (in der Regel im Abstand von 4 bis 8 Stunden).

Die Tageshöchstdosis beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren dreimal 2 HA-Tabletten N gegen Schmerzen (entsprechend 1.500 mg Acetylsalicylsäure, 1.200 mg Paracetamol und 300 mg Coffein).

Die Tabletten sind in etwas Flüssigkeit gelöst oder unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen. Schmerzmittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3–4 Tage und nicht in höherer Dosierung angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

HA-Tabletten N gegen Schmerzen dürfen nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Salicylaten, Paracetamol, Coffein oder einem der sonstigen Bestandteile
- wenn in der Vergangenheit auf die Anwendung von Salicylaten oder anderen NSARs mit Anzeichen von Asthmaanfällen, oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde (wie Nasenpolypen, Angioödem, Urtikaria)
- bei Magen- und Darm-Ulcera
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung (z. B. Hämophilie)
- in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft (s. Kap. 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)
- bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren oder Grippe-ähnlichen Erkrankungen, da das Risiko besteht, ein Reye-Syndrom zu entwickeln
- bei Kindern unter 12 Jahren
- bei Leber- und Nierenversagen
- bei schwerer, unkontrollierter Herzinsuffizienz

- bei gleichzeitiger Behandlung mit 15 mg oder mehr Methotrexat pro Woche (s. Kap. 4.5 Wechselwirkungen)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit:

- Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel
- Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, Nasenpolypen
- chronischen und wiederkehrenden Magen- oder Darmbeschwerden
- Magen-Darm-Ulcera in der Vorgeschichte, Magen-Darm-Blutungen oder -Perforationen
- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe
- Leberfunktionsstörungen (z. B. aufgrund von chronischem Alkoholabusus, Hepatitis) (Child-Pugh A/B)
- Nierenfunktionsstörungen
- Gilbert-Syndrom
- gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern, systemisch wirkendem Heparin, Thrombolytika und SSRI (s. Kap. 4.5 Wechselwirkungen und 4.8 Nebenwirkungen)
- Hyperthyreose
- vor chirurgischen Eingriffen

Wird die empfohlene Dosis überschritten, können Leberschäden die Folge sein. Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig angewendete Arzneimittel kein Paracetamol enthalten.

Die hoch dosierte, nicht bestimmungsgemäße Langzeitanwendung von Schmerzmitteln kann bei vorbestehender Nierenschädigung das Risiko der Progression der Erkrankung erhöhen.

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

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von HA-Tabletten N gegen Schmerzen muss die Therapie abgebrochen werden.

Acetylsalicylsäure vermindert die Harnsäureausscheidung. Bei vorbelasteten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

HA-Tabletten N gegen Schmerzen können die Anzeichen einer Infektion überdecken.

Durch die fiebersenkende Wirkung kann eine Besserung der Erkrankung vorgetäuscht werden.

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, sollten darauf hingewiesen werden, über jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (v. a. gastrointestinale Blutungen) ihren Arzt zu informieren, 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, Antikoagulantien wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit 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 (s. Kap. 4.3 Gegenanzeigen) 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 Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (s. Kap. 4.5 Wechselwirkungen).

Eine übermäßige Aufnahme von Coffein (z. B. in Kaffee, Tee, Nahrungsmitteln und anderen Arzneimitteln und Getränken) sollte während der Einnahme von HA-Tabletten N gegen Schmerzen vermieden werden (s. Kap. 4.9 Überdosierung).

Eine Tablette enthält 16 mg Lactosemonohydrat, das entspricht 96 mg Lactosemonohydrat in der empfohlenen maximalen Tagesdosis (6 Tabletten).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten HA-Tabletten N gegen Schmerzen nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure:

Der Acetylsalicylsäure-Anteil kann die Wirkungen und Nebenwirkungen folgender Wirkstoffe verstärken:

- NSARs, Kortikoide oder gleichzeitiger Alkoholkonsum: erhöhtes Risiko von Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Magen-Darm-Blutungen)
- Digoxin, Lithium
- Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer, Thrombolytika, SSRI: erhöhtes Blutungsrisiko (s. Kap. 4.8 Nebenwirkungen und 4.4 Vorsichtsmaßnahmen)
- hypoglykämische Wirkstoffe, Valproinsäure, Methotrexat (s. Kap. 4.3 Gegenanzeigen)

Der Acetylsalicylsäure-Anteil kann die Wirkungen folgender Wirkstoffe abschwächen:

- Diuretika (z. B. Aldosteronantagonisten)
- Uricosurica (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon, Benzbromaron)
- Antihypertensiva

Paracetamol:

- Probenecid: verzögerte Elimination von Paracetamol, erhöhte Toxizität
- Cholestyramin reduziert die Absorption von Paracetamol

Die klinische Bedeutung der Interaktionen zwischen Paracetamol und Warfarin sowie Coumarinderivaten kann nicht beurteilt werden. Daher ist es ratsam, Patienten, die langfristig mit Paracetamol und oralen Antikoagulantien behandelt werden, ärztlich zu überwachen.

Durch die gleichzeitige Anwendung von Leberenzym-Induktoren, wie z. B. Barbiturate, Antiepileptika und Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden; Gleiches gilt für potenziell hepatotoxische Substanzen und bei Alkoholmissbrauch.

Die Absorptionsrate von Paracetamol kann reduziert werden, wenn eine gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln erfolgt, die die Magenentleerung verlangsamen und dadurch zu einem verzögerten Wirkungseintritt von Paracetamol führen können.

Eine beschleunigte Magenentleerung, z. B. durch die gleichzeitige Verabreichung von Metoclopramid, führt zu einem Anstieg der Absorptionsrate und zu einem beschleunigten Wirkungseintritt von Paracetamol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin wird das Risiko für Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.

Auswirkungen auf Laborwerte:

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

Coffein:

Coffein wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen zahlreicher Substanzen, wie z. B. Barbituraten, Antihistaminika etc. Coffein wirkt synergistisch gegenüber dem tachykarden Wirkungen von z. B. Sympathomimetika, Thyroxin etc. Orale Kontrazeptiva, Cimetidin, Fluvoxamin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber. Barbiturate und Rauchen be-

schleunigen ihn. Die Ausscheidung von Theophyllin wird durch Coffein herabgesetzt. Coffein erhöht das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen vom Typ des Ephedrin.

Die gleichzeitige Verabreichung von Gyrasehemmstoffen des Chinoloncarbonsäure-Typs kann die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

Es gibt keine Evidenz, dass ein mögliches Abhängigkeitspotenzial von Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol durch Coffein erhöht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von HA-Tabletten N gegen Schmerzen bei Schwangeren vor, sondern nur Daten über die Anwendung der einzelnen Wirkstoffe (s. unten).

Während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft dürfen HA-Tabletten N gegen Schmerzen nur gegeben werden, wenn dies eindeutig notwendig ist. Während des dritten Trimesters ist die Gabe von HA-Tabletten N gegen Schmerzen kontraindiziert.

Acetylsalicylsäure

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

Daten aus epidemiologischen Studien geben Anlass zu Bedenken bezüglich eines erhöhten Risikos für Fehlgeburten und Missbildungen nach der Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern in der frühen Phase der Schwangerschaft.

Es wird angenommen, dass das Risiko mit zunehmender Dosis und Behandlungsdauer ansteigt. Die verfügbaren epidemiologischen Daten für Acetylsalicylsäure deuten auf ein erhöhtes Risiko für Gastroschisis hin. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden reproduktionstoxische Effekte beobachtet (siehe 5.3).

Während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft dürfen HA-Tabletten N gegen Schmerzen wegen des Acetylsalicylsäure-Anteils nicht gegeben werden, außer dies ist eindeutig notwendig. Wenn Acetylsalicylsäure von einer Frau, die versucht, schwanger zu werden, angewendet wird oder wenn Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmstoffe den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnie fortschreiten kann;

die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Folglich ist Acetylsalicylsäure während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3).

Paracetamol

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

Coffein

Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch bei 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 (s. Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Acetylsalicylsäure, 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 und Acetylsalicylsäure sind bisher nicht bekannt geworden. Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte abgestillt werden.

Fertilität:

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

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

Es wurden keine Studien, die die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen untersuchen, durchgeführt.

Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung mit HA-Tabletten N gegen Schmerzen unerwünschte Wirkungen, wie Schläfrigkeit und Sehstörungen auftreten können und dass Symptome wie Schwindel und Gleichgewichtsstörungen in klinischen Studien berichtet wurden. Daher ist beim Autofahren

und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten. Wenn Patienten solche Symptome beobachten, sollten sie die o. g. Tätigkeiten vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	(≥ 1/10)
Häufig:	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich:	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten:	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten:	(< 1/10.000)
Nicht bekannt:	(Häufigkeit kann aus den verfügbaren Daten nicht berechnet werden)

In placebokontrollierten Studien mit 1.143 Patienten, die eine fixe Kombination aus ASS, Paracetamol und Coffein erhielten, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Psyche

Häufig: Nervosität
Selten: Agitation

Nervensystem

Häufig: Schwindel
Selten: Tremor

Ohren und Labyrinth

Selten: Vertigo

Herz

Gelegentlich: Palpitationen
Selten: Tachykardie

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen
Selten: Durchfall, Ösophagitis

Haut

Selten: Hyperhidrose

Allgemein

Selten: Erschöpfung

Weitere Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe von HA-Tabletten N gegen Schmerzen werden im Folgenden benannt.

Acetylsalicylsäure:

Folgende Aufzählung umfasst auch solche Nebenwirkungen, die von Rheuma-Patienten unter hochdosierter Langzeittherapie beobachtet wurden.

Blut- und lymphatisches System

Selten bis

sehr selten: Schwerwiegende Blutungen wie z. B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

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

Immunsystem

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen)

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Dyspnoe, Hypotension, anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem

Endokrines System

Sehr selten: Hypoglykämie

Nervensystem

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

Augen

Nicht bekannt: Sehstörungen

Gastrointestinaltrakt

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

Selten: Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, Acetylsalicylsäure abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Nicht bekannt: Erosive Gastritis, Oberbauchbeschwerden

Leber

Sehr selten: Transaminasenerhöhung, Leberfunktionsstörungen

Haut und Unterhautzellgewebe

Selten: Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme)

Niere und Urogenitaltrakt

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen

Paracetamol:

Blut- und lymphatisches System

Sehr selten: Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose

Nicht bekannt: Hämolytische Anämie insbesondere bei Patienten mit vorliegendem Glucose-6-Phosphatdehydrogenase Mangel

Immunsystem

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum

Sehr selten: Bronchospasmus bei Patienten, die allergisch auf NSARs reagieren

Leber

Selten: Transaminasenerhöhung

Haut und Unterhautzellgewebe

Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet

Nicht bekannt: Hautausschlag

Coffein:

Nervensystem

Nicht bekannt: Schlaflosigkeit, Unruhe

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 erhöhtes Vergiftungsrisiko, bis hin zum tödlichen Ausgang, besteht für ältere Patienten, Kinder, Patienten mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholkonsum oder chronischer Fehlernährung sowie Patienten, die gleichzeitig enzym-induzierende Arzneimittel einnehmen.

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

Symptome

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, Enzephalopathie und disseminierter intravasaler Koagulation 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.

Acetylsalicylsäure:

Mäßige Intoxikation: Hyperventilation, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Schwindel und Verwirrheitszustände, Kopfschmerzen.

Schwere Intoxikation: Delirium, Tremor, Konvulsionen, Atemnot, Schweißausbrüche, Blutungen, Exsikkose, Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, des Elektrolythaushaltes, Hypoglykämie Hyperthermie und Koma.

Coffein:

Vergiftungssymptome können ab 1 g (15 mg/kg) Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Üblicherweise sind Tremor und Ruhelosigkeit frühe Symptome einer Coffeivergiftung, gefolgt von Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Verwirrheitszuständen. Bei schwerer Intoxikation können Delirium, Krampfanfälle, Herz-Kreislauf-Reaktionen (supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien), Myokardschäden sowie Hypokaliämie und Hyperglykämie zusätzlich auftreten.

Therapie**Paracetamol:**

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.

Acetylsalicylsäure:

Die Behandlung sollte mit allgemeinen Maßnahmen begonnen werden (Gabe von Aktivkohle, Magenspülung). Eine forcierte Diurese sollte vermieden werden, da die Salicylatausscheidung nicht gesteigert wird und ein Lungenödem verursachen kann. Natriumbicarbonat- und Kaliumchlorid-Infusionen können gegeben werden. Die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure kann durch Dialyse verringert werden.

Coffein:

Zentralnervöse Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden. Eine supraventrikuläre Tachykardie kann durch intravenöse Gabe von Betarezeptoren-Blockern, wie Propranolol kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetisches Kombinationspräparat
ATC-Code: N02BA51

Paracetamol ist eine analgetische, antipyretische, jedoch sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz. Der Wirkungs-

mechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der zerebralen als der peripheren Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Ferner kommt es zu einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Acetylsalicylsäure gehört als Vertreter der Gruppe der Salicylate zur Arzneistoffgruppe der sauren nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika. Acetylsalicylsäure ist als Ester der Salicylsäure eine Substanz mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Wirkeigenschaften. Als Wirkprinzip wird die Hemmung der Cyclooxygenase und damit die Hemmung der Bildung der Prostanoid Prostaglandin E₂, Prostaglandin I₂ und Thromboxan A₂ beschrieben. Acetylsalicylsäure besitzt eine ausgeprägte, irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung.

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. Es hebt kurzfristig Ermüdungserscheinungen beim Menschen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

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 human pharmakologischen 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.

In einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Einzeldosis-Studie wurde die Wirksamkeit der Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein gegenüber Acetylsalicylsäure (500 mg), Paracetamol (500 mg), Acetylsalicylsäure plus Paracetamol (500 mg plus 400 mg), Coffein (50 mg) und Placebo bei akuten Spannungskopfschmerzen und Migräne untersucht. Die Dosierung bestand aus jeweils 2 Tabletten. Im primären Zielkriterium „Zeit bis zum Erreichen einer 50-prozentigen Schmerzreduktion“ war die Dreierkombination den Vergleichssubstanzen und Placebo überlegen. Erreicht wurde die 50-prozentige Schmerzreduktion 1 h 05 min nach Einnahme der Dreierkombination und ca. 15 min später nach Einnahme der Einzelsubstanzen Acetylsalicylsäure ($p < 0,0398$) bzw. Paracetamol ($p < 0,0016$). In einer weiteren Studie bei Schmerzen nach Zahnextraktion berichteten die Teilnehmer 15 Minuten bis 3 Stunden nach Einnahme der Dreierkombination über eine wesentlich stärkere Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Acetylsalicylsäure**

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure im Magen und Darm resorbiert. Eine geringe Menge Acetylsalicylsäure wird in der Darmwand zu Salicylsäure hydrolysiert. Nach Resorption erfolgt eine schnelle Umwandlung von Acetylsalicylsäure in Salicylsäure. Während der ersten 20 Minuten nach oraler Verabreichung liegt der Wirkstoff jedoch vorwiegend in dieser Form im Plasma vor. Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Körperregionen verteilt. Die Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure sinkt schnell, während die Plasmakonzentration von Salicylsäure steigt. Die Plasmahalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt etwa 15 Minuten, die von Salicylsäure in geringen Dosen 2–3 Stunden.

Salicylsäure geht in die Muttermilch über und überwindet die Plazentaschranke.

Salicylsäure, die aus der schnellen Spaltung von Acetylsalicylsäure entsteht, wird hauptsächlich durch Metabolisierung in der Leber eliminiert. Zu den Metaboliten zählen Salicylsäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentsinsäure und Gentsursäure. Die Bildung der Hauptmetaboliten Salicylsäure und Salicylphenolglucuronid ist schnell gesättigt und folgt der Michaelis-Menten-Kinetik. Bei den anderen Stoffwechselwegen handelt es sich um Prozesse erster Ordnung. Infolgedessen steigt die Plasmakonzentration von Salicylsäure im Steady-State überproportional zur Dosis.

Nach Gabe von 325 mg Acetylsalicylsäure findet eine Elimination erster Ordnung statt und die Plasmahalbwertszeit von Salicylsäure beträgt 2 bis 3 Stunden. Bei hohen Dosen Acetylsalicylsäure steigt die Halbwertszeit auf 15 bis 30 Stunden. Nach Gabe von 250 mg Acetylsalicylsäure betrug die Plasmahalbwertszeit 2,8 Stunden; bei einer Dosis von 1 g steigt die Halbwertszeit auf 5 Stunden, bei einer Dosis von 2 g steigt die Halbwertszeit auf 9 Stunden. Salicylsäure wird auch unverändert über den Urin ausgeschieden, wobei die auf diesem Weg ausgeschiedene Menge mit erhöhter Dosis steigt und vom pH-Wert des Urins abhängig ist. Ist der Urin alkalisch, werden 30% der Dosis ausgeschieden, verglichen mit 2% der Dosis bei saurem Urin.

Paracetamol

Nach oraler Gabe wird Paracetamol schnell und beinahe vollständig vom Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 0,5 bis 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Paracetamol wird schnell und gleichmäßig in allen Geweben verteilt und überschreitet die Blut-Hirn-Schranke. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt zwischen 65% und 89% und weist auf einen First-Pass-Effekt von etwa 20–40% hin. Im Nüchternzustand wird die Resorption beschleunigt, die Bioverfügbarkeit jedoch nur geringfügig beeinflusst.

Paracetamol wird überwiegend in der Leber zu inaktiven Konjugaten von Glucuron- (etwa 60%) und Schwefelsäure (etwa 35%) metabolisiert, die innerhalb von 24 Stunden

vollständig über den Urin ausgeschieden werden. Weniger als 5 % der Dosis werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Gesamclearance beträgt etwa 350 ml/min. In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxylierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden.

Die Plasmahalbwertszeit von therapeutischen Dosen beträgt 1,5–3 Stunden. Bei Kleinkindern ist die Halbwertszeit verlängert und die Sulfatkonjugation ist der häufigste Stoffwechselweg. Die Plasmahalbwertszeit von Paracetamol ist auch bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einem auffälligen Verhältnis der Albumin- und/oder Thromboplastinzeit im Plasma verlängert. Die Plasmaproteinbindung ist bei therapeutischen Dosen gering (etwa 5 bis 20 %).

Coffein

Coffein wird rasch und vollständig resorbiert. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt etwa 10 Minuten, maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 30–40 Minuten erreicht. Coffein verteilt sich im größten Teil der Gewebe, überschreitet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Die Proteinbindung ist relativ gering (30–40 %). Die Eliminationshalbwertszeit variiert zwischen 3–11 Stunden. Sie zeigt starke inter- und intraindividuelle Schwankungen. Coffein und seine Metaboliten (Xanthin und Derivate der Harnsäure) werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (86 % der Dosis innerhalb von 48 Stunden).

Kombination

Aufgrund der Kombination von 3 Wirkstoffen liegen die einzelnen Bestandteile in geringen Mengen vor. Daher wird keine Sättigung der Eliminationsprozesse mit dem Risiko einer verlängerten Halbwertszeit oder Toxizität beobachtet. Die Resorption aller Wirkstoffe erfolgt schnell und sie sind im Hinblick auf ihre pharmakokinetischen Eigenschaften kompatibel. Relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität
Bei Labortieren wurde bei Verabreichung hoher Dosen Acetylsalicylsäure und/oder Paracetamol über einen langen Zeitraum von Schädigungen der Niere, wie papillärer oder tubulärer Epithelzellnekrosen, Magen-Darm-Geschwüren und Blutungen (Acetylsalicylsäure) sowie interstieller Nephritis und eine hepatotoxische Wirkung (Paracetamol) berichtet. Im Tierexperiment ruft Coffein bei längerfristiger Gabe in hohen, therapeutisch nicht relevanten Dosen, Geschwüre im Gastrointestinaltrakt, Leber- und Nierenschäden hervor.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie zu Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein (Verhältnis 5/4/1) mit Ratten wurden deutliche Anzeichen einer acetylsalicylsäurebedingten gastrointestinalen Toxizität (Erosion) einschließlich Mortalität festgestellt. Jedoch gab es keine Hinweise auf gesteigerte Nephrotoxizität. Die Exposition ge-

genüber der Dreifachkombination führte verglichen mit den einzelnen Bestandteilen nicht zu einer erhöhten Organtoxizität. Die Kinetik von Acetylsalicylsäure und Paracetamol wurde durch die Kombination beider Wirkstoffe oder den Zusatz von Coffein nicht beeinflusst.

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potential

Acetylsalicylsäure zeigte einige Hinweise auf Genotoxizität, diese wurden jedoch in Langzeitbewertungen zur Karzinogenität nicht bestätigt. Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d.h. nicht toxischen Dosisbereich. Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor. Paracetamol wurde gemäß IARC als nicht-genotoxisch und nicht-karzinogen klassifiziert.

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, in-vitro ein chromosomenbrechendes Potential. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deuten 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.

Reproduktionstoxizität

Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein passieren die Plazenta.

Aus Tierstudien ergeben sich keine Hinweise auf eine Fruchtschädigung durch Paracetamol.

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

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierespezies teratogene Wirkungen gezeigt. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei den Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

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

Bei Ratten, die sehr hohe orale Dosen Acetylsalicylsäure und Paracetamol erhielten, wurde eine Wirkung auf Testikel, Epididymis und Spermatogenese sowie eine Mortalität nach Implantation beobachtet. Bei Ratten und Mäusen hatten sehr hohe Dosen Coffein eine Wirkung auf die Mortalität nach Implantation und den Fertilitätsindex. Die klinische Relevanz dieser Wirkungen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Stearinsäure, Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 20 Tabletten

6.6 Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6573724.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.07.2003

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt