

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 250 mg Acetylsalicylsäure, 200 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, gewölbte Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 1-2 *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* (entsprechend 250-500 mg Acetylsalicylsäure, 200-400 mg Paracetamol und 50-100 mg Coffein) ein, wenn erforderlich bis zu 3-mal täglich (in der Regel im Abstand von 4-8 Stunden).

Die Tageshöchstdosis beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren dreimal 2 *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* (entsprechend 1.500 mg Acetylsalicylsäure, 1.200 mg Paracetamol und 300 mg Coffein).

#### Art der Anwendung

Die Tabletten sind in etwas Flüssigkeit gelöst oder unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen. Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Schmerzmittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3-4 Tage und nicht in höherer Dosierung angewendet werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

*ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Salicylate, Paracetamol, Coffein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- wenn in der Vergangenheit auf die Anwendung von Salicylaten oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer 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 (siehe Abschnitt 4.6)
- bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Varizellen 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 (siehe Abschnitt 4.5)

#### 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 SSRIs (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8)
- 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 längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. In solchen Fällen darf ohne eine ärztliche Beratung keine weitere Einnahme des Schmerzmittels erfolgen.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) besteht, insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis, Mangelernährung und anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) sowie bei Patienten, die Paracetamol in maximalen Tagesdosen anwenden. Eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Untersuchungen auf Pidsäure (Synonym: „5-Oxoprolin“) im Urin, wird empfohlen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem 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 *ratiopyrin*<sup>®</sup> Schmerztabletten muss die Therapie abgebrochen werden.

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

*ratiopyrin*<sup>®</sup> Schmerztabletten kann 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, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikoide, Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

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

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation 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 (siehe Abschnitt 4.5).

Eine übermäßige Aufnahme von Coffein (z. B. in Kaffee, Tee, Nahrungsmitteln und anderen Arzneimitteln und Getränken) sollte während der Einnahme von *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* vermieden werden (siehe Abschnitt 4.9).

#### Kinder und Jugendliche

*ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* soll wegen des Anteils an Acetylsalicylsäure bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen, wie z. B. auch Varizellen, nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen, Kopfschmerzen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen kommen, so kann dies ein Zeichen des sehr seltenen, aber u. U. lebensbedrohlichen Reye-Syndroms sein, welches unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- hypoglykämische Wirkstoffe, Valproinsäure, Methotrexat (siehe Abschnitt 4.3)

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 Cumarinderivaten 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.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke 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:

- Coffein wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen zahlreicher Substanzen, wie z. B. Barbituraten, Antihistaminika etc. Coffein wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von z. B. Sympathomimetika, Thyroxin etc. Orale Kontrazeptiva, Cimetidin, Fluvoxamin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber, Barbiturate und Rauchen beschleunigen 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 *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* bei Schwangeren vor, sondern nur Daten über die Anwendung der einzelnen Wirkstoffe (siehe unten).

Während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft dürfen *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* nur gegeben werden, wenn dies eindeutig notwendig ist. Während des dritten Trimesters ist die Gabe von *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* 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 eines Prostaglandinsynthesehemmers 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 Abschnitt 5.3).

Während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft darf *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* 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 Oligohydramniose 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 Abschnitt 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 mit der geringstmöglichen Häufigkeit und nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln 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 (siehe 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 abgestellt 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 *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* 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:

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

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

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig:	Nervosität
Selten:	Agitation
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig:	Schwindel
Selten:	Tremor
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Selten:	Vertigo
<i>Herzerkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Palpitationen
Selten:	Tachykardie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	

Häufig:	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit
Gelegentlich:	Erbrechen
Selten:	Durchfall, Ösophagitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Selten:	Hyperhidrose
<i>Allgemeine Erkrankungen</i>	
Selten:	Erschöpfung

Weitere Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe von *ratiopyrin<sup>®</sup> Schmerztabletten* werden im Folgenden benannt.

#### Acetylsalicylsäure:

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

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
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 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen)
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Dyspnoe, Hypotension, anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr selten:	Hypoglykämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Nicht bekannt:	Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.
<i>Augenerkrankungen</i>	
Nicht bekannt:	Sehstörungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
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
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr selten:	Transaminasenerhöhung, Leberfunktionsstörungen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr selten:	schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Sehr selten:	Nierenfunktionsstörungen

**Paracetamol:**

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Sehr selten:	Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose
Nicht bekannt:	Hämolytische Anämie, insbesondere bei Patienten mit vorliegendem Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Sehr selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Sehr selten:	Bronchospasmus bei Patienten, die allergisch auf NSARs reagieren
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Selten:	Transaminasenerhöhung
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr selten:	Schwere Hautreaktionen
Nicht bekannt:	Hautausschlag

**Coffein:**

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Nicht bekannt:	Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Zittern, Herzrasen oder Magenbeschwerden.

**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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Ein erhöhtes Vergiftungsrisiko, bis hin zu tödlichem Ausgang, besteht für ältere Patienten, Kinder, Patienten mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholkonsum oder chronischer Fehlernährung sowie Patienten, die gleichzeitig enzyminduzierende 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 Coffeinvergiftung, 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-Acetylcystein 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 Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der cerebralen 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 nicht-steroidalen 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 Prostaglandine Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin I<sub>2</sub> und Thromboxan A<sub>2</sub> 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 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.

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, Gentsisäure und Gentsisursäure. 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 Gesamtclearance 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 interstitieller 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 gegenüber 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-karzerogen 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.

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

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies 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, Maisstärke, Stearinsäure, Talkum.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Tabletten

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

15287.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 1996  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. November 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig