

Spalt Schmerztabletten

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Spalt Schmerztabletten
300 mg / 300 mg Tabletten
Wirkstoffe: Acetylsalicylsäure
Paracetamol

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält:
300 mg Acetylsalicylsäure
300 mg Paracetamol

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Für Erwachsene bei: akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen.

Hinweis:

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1 Spalt Schmerztablette (entsprechend 300 mg Acetylsalicylsäure, 300 mg Paracetamol) ein, wenn erforderlich bis zu 3-mal täglich (in der Regel im Abstand von 4 bis 8 Stunden).

Die Tageshöchstdosis beträgt für Erwachsene 4-mal 1 Tablette Spalt Schmerztabletten (entsprechend 1200 mg Acetylsalicylsäure, 1200 mg Paracetamol).

Die Tabletten sind in etwas Flüssigkeit gelöst oder unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre dürfen das Arzneimittel nicht einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

Paracetamol:

Ohne ärztliche Anweisung ist eine tägliche Dosis von 2g nicht zu überschreiten.

Schwere Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Ältere Patienten

Erfahrungen haben gezeigt, dass keine spezielle Dosisanpassung erforderlich ist.

Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber-/ Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2g/Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 Kg
- Chronischem Alkoholismus
- Wasserentzug
- Chronischer Unterernährung.

4.3 Gegenanzeigen

Spalt Schmerztabletten dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder einem der sonstigen Bestandteile von Spalt Schmerztabletten
- Schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR's bedingt waren
- aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren / Haemorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung
- Leber- und Nierenversagen
- schwerer Herzinsuffizienz
- Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche
- Schwangerschaft im letzten Trimenon
- Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Spalt Schmerztabletten sollten wegen des Anteils an Paracetamol in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- gleichzeitig Einnahme von Medikamenten die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase Mangel (Favismus)
- Hämolytischer Anämie
- Glutathion Mangel
- Dehydratation
- Chronische Mangelernährung
- Körpergewicht unter 50 kg
- Ältere Patienten.

Wegen des Anteils an Acetylsalicylsäure ist 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 (Nasendpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen;
- eingeschränkter Leber - und Nierenfunktion;
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: vor Behandlungsbeginn 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.

Gastrointestinale Wirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden.

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, berichtet worden.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

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

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

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

Spalt Schmerztabletten

delt 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 Kapitel 4.5 Wechselwirkungen).

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 gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert eingenommen werden.

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 (s. Abschnitt 4.2).

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

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

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

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden. Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre dürfen das Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulantien, (z.B. Warfarin, Heparin): erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung).
- Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Ticlopidin, Clopidogrel), oder nicht-steroidale Antiphlogistika/Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und orale Glukokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulzera und Blutungen.
- Digoxin.
- Antidiabetika: Der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Methotrexat.
- Valproinsäure.

Abschwächung der Wirkung:

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

- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.
- 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.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- 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.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

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 Gastrochisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Acetylsalicylsäure 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.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

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

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

Paracetamol:

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen. Reproduktionsstudien zur oralen Anwendung ergaben keinen Hinweis auf das Auftreten von Fehlbildungen oder Fetotoxizität.

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.

Unter normalen Anwendungsbedingungen kann Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol nicht über einen längeren Zeitraum, in höheren Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Spalt Schmerztabletten

Stillzeit

Acetylsalicylsäure und Paracetamol gehen in die Muttermilch über. 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 das Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Verdauungstrakts:

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

Selten: Magen- Darmblutungen, 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 Hämato-mesis wird der Patient aufgefordert das Arzneimittel abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

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

Sehr selten: bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z. B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit

nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulationen berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose).

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

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.

Paracetamol

Symptome

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

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

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen 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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

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

Mit einer Intoxikation muss bei älteren Personen und vor allem bei Kleinkindern gerechnet werden (therapeutische Überdosierung oder häufige versehentliche Intoxikationen können bei ihnen tödlich wirken).

Symptomatologie:

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.

Notfallbehandlung:

- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle
- Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes
- forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5 - 8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene)
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation;
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten
- weitere symptomatische Behandlung

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: N02BE01

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

Spalt Schmerztabletten

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 E_2 , Prostaglandin I_2 und Thromboxan A_2 beschrieben. Acetylsalicylsäure besitzt eine ausgeprägte, irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, etwa gleiche Wirkdauer, verschiedene, sich ergänzende Wirkmechanismen, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination. In verschiedenen Tiermodellen ist eine additive Wirkung für Analgesie und bei Hyperthermie belegt. In einer humanpharmakologischen Untersuchung konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung bestätigt werden. Ob beim Menschen durch die fixe Kombination eine gegenüber äquipotenten Mengen der Einzelsubstanzen gesteigerte Wirksamkeit (relative oder maximale Wirkungsstärke) gegeben ist, lässt sich aufgrund einer zu kleinen Zahl klinischer Untersuchungen zur Wirksamkeit nicht entscheiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch (0,5 - 1,5 Stunden bis zum Erreichen maximaler Serumkonzentrationen) und vollständig resorbiert.

Die Plasmaproteinbindung ist gering, kann aber bei Überdosierung ansteigen, kaum jedoch über 50 %. Die enzymatische Umformung erfolgt überwiegend in der Leber, in erster Linie durch direkte Konjugation mit Glukuron- und Schwefelsäure (55 % bzw. 35 %). In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxilierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Metaboliten werden renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1,5 - 2,5 Stunden, vollständige Ausscheidung erfolgt binnen 24 Stunden. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4 - 6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Die Plasmaeiweißbindung von Acetylsalicylsäure beim Menschen ist konzentrationsabhängig; Werte von 66 % bis 98 % (Salicylsäure) wurden gefunden. Im Liquor und in der Synovialflüssigkeit ist Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachweisbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von analgetisch/antipyretischen Dosen nach oraler Applikation beträgt 60 - 70 %.

Acetylsalicylsäure wird vor, während und nach der Resorption in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden. Hauptmetaboliten sind das Glycinkonjugat der Salicylsäure (Salicylursäure) das Ether- und das Esterglukuronid der Salicylsäure (Salicylphenolglukuronid und Salicylacylglukuronid) sowie die durch Oxidation von Salicylsäure entstehende Gentisin-säure und deren Glycinkonjugat.

Der Acetylrest der Acetylsalicylsäure wird teilweise bereits während der Passage durch die Mukosa des Gastrointestinaltraktes hydrolytisch abgespalten. Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,3 - 2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht. Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist in starkem Maße von der Dosis abhängig, da die Metabolisierung von Salicylsäure kapazitätslimitiert ist (fluktuierende Eliminationshalbwertszeit zwischen 2 und 30 Stunden).

Acetylsalicylsäure und Paracetamol zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination. Eine relevante gegenseitige Beeinflussung der zwei Kombinationspartner in Bezug auf die pharmakokinetischen Kennzahlen ist nach bisheriger Beobachtung nicht gegeben.

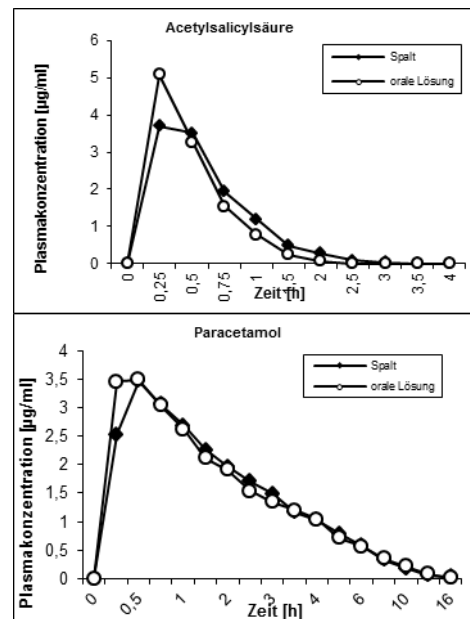
Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat hinsichtlich Acetylsalicylsäure und ihrer Stoffwechselprodukte:

	Testpräparat		Referenzpräparat (orale Lösung)	
	ASS	P	ASS	P
maximale Plasmakonzentration (C _{max}): [µg/ml] (geom. Mittel)	4,1 26,3	3,6 24,3	5,1 24,3	3,9 24,7
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): [h] (arithm. Mittel)	0,3 0,1	0,5 0,2	0,3 0,1	0,4 0,2
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0→∞}): [µg·h·ml ⁻¹]	3,1 19,9	11,6 33,7	2,8 16,0	11,6 28,4

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einer oralen Lösung in zwei Konzentrations-Zeit-Diagrammen:



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

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

Die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200 - 300 µg/ml nach 4 h, 100 - 150 µg/ml nach 8 h, 50 - 80 µg/ml nach 12 h und 30 - 45 µg/ml nach 15 h kann beim Menschen zu Leberzellschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

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

Es gibt Hinweise aus Tierexperimenten, dass das hepatotoxische Potential von Paracetamol durch Kombination mit ASS

Spalt Schmerztabletten

abgeschwächt wird. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen kann z. Zt. nicht abgeklärt werden.

Acetylsalicylsäure und der Metabolit Salicylsäure wirken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus und auch lokal gewebsschädigend und schleimhautreizend. Schon bei therapeutischer Dosierung können Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt entstehen. Bei chronischer Anwendung kann es daher zur Anämie (Eisenmangelanämie) kommen. Liegen Ulzera im Magen-Darm-Trakt vor, besteht wegen der durch Acetylsalicylsäure verringerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes die Gefahr bedrohlicher Blutungen. Außer diesen unerwünschten Wirkungen zeigten sich in Tierstudien nach akutem und chronischem Einsatz von Acetylsalicylsäure in hohen Dosen Nierenschäden.

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

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich in vitro und in vivo bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d. h. nicht-toxischen Dosisbereich.

Aus Langzeitstudien an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Paracetamol und Acetylsalicylsäure.

Langzeituntersuchungen mit der Kombination der Stoffe wurden nicht durchgeführt.

d) Reproduktionstoxizität

Paracetamol und Acetylsalicylsäure passieren die Plazenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen 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 Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei den Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

Zu Erfahrungen am Menschen und Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit s. 4.6.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure, Glyceroltritetradecanoat, Povidon 25, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit
10 Tabletten (N1)
20 Tabletten (N2)
30 Tabletten (N2)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht erforderlich

7. Inhaber der Zulassung

PharmaSGP GmbH
Am Haag 14, 82166 Gräfelfing
Tel.: 089 / 85 89 639-150,
Fax: 089 / 85 89 639-201,
E-Mail: info@pharmasgp.com

8. Zulassungsnummer

6149653.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

06.04.2004

10. Stand der Information

Dezember 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig