

# Paracetamol-ratiopharm<sup>®</sup> in der Selbstmedikation

## Indikation

- Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen; Fieber
- Nur die Brausetablette hat zusätzlich die ausgewiesenen Indikationen Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen

## Wirkungsweise und Wirkmechanismus

- Paracetamol wirkt schwach analgetisch (schmerzlindernd), stärker antipyretisch (fiebersenkend), nicht ausreichend antiphlogistisch (entzündungshemmend)
  - Das nicht saure Anilin-Derivat mit einem pKa-Wert von 9,5 reichert sich nicht im entzündeten Gewebe an

Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt.

- Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese (über die reversible Hemmung der Cyclooxygenase 2 [COX-2]), während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird.
- Ferner beeinflusst Paracetamol das körpereigene Endocannabinoidsystem, indem es die Wiederaufnahme von analgetisch wirksamen Endocannabinoiden (körpereigene Liganden wie Endorphin, Endomorphin) in die präsynaptischen Endigung verhindert, so dass die Endocannabinoide länger die postsynaptischen Endocannabinoid-Rezeptoren stimulieren und folglich schmerzlindernd wirken.
- Modulation des serotoninergeren Stoffwechselweges.

## Prädestinierte Anwendergruppen

- alle Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die ein Schmerzmittel für leichte bis mäßige Beschwerden ohne entzündungshemmende Wirkung benötigen
- Schwangere (inklusive 3. Trimenon!)
  - Mittel der 1.Wahl! (Quelle: Embryotox)
- Stillende
  - Mittel der 1.Wahl! (Quelle: Embryotox)

- Kinder/Kleinkinder/Säuglinge (ab 0 Monaten, mind. 3 kg Körpergewicht)
  - Paracetamol ist **das einzige** Analgetikum/Antipyretikum, das auch Neugeborene bekommen dürfen!
- Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen
- Patienten mit Dauermedikation ASS100 (WW mit Ibuprofen!) oder Antikoagulanzen
- Patienten mit Magenerkrankungen (in der Anamnese), gastrointestinalen Beschwerden
  - aufgrund fehlender peripherer COX-Hemmung keine Schleimhautschädigung im GIT
- Patienten mit Asthma
  - wird i.d.R. auch bei Analgetika-Asthma vertragen
- bei Multimedikation (wenig relevante WW); Paracetamol hat eine geringe Plasmaproteinbindung ( bis zu 30 %)
  - Je kleiner die Plasmaproteinbindung einer Substanz, desto mehr Substanzmenge steht dem Zielgewebe zur Verfügung. Sind gleichzeitig mehrere Pharmaka im Blut, besteht die Möglichkeit einer Konkurrenz um die Bindungsstellen und damit der gegenseitigen Beeinflussung von Stärke und Dauer der Wirkung der Arzneimittel. Hierdurch lässt sich das niedrige Interaktionspotential von Paracetamol erklären.
- Anwendung bei postoperativen Schmerzen im Hals-Rachen-Bereich (Tonsillektomie, Entfernen der Rachenmandeln):
  - Paracetamol hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die plasmatische Gerinnung oder die Thrombozytenfunktion (Cave! Quelle ist S3 Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen; Stand 21.05.2007; Gültigkeit abgelaufen, Leitlinie befindet sich aktuell in Überprüfung)
- Einsetzbar bei viralem Fieber
  - Ibuprofen: während einer Varizelleninfektion kann es in Einzelfällen zu einem Auftreten von schweren Haut - und Weichteilkomplikationen kommen (Quelle: Fachinformation).
- Paracetamol hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
  - Während entsprechendes für Acetylsalicylsäure auch zutrifft, kann es unter Einnahme von Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, Schwindel (und Sehstörungen) kommen. Im Einzelfall können das Reaktionsvermögen sowie die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.
- Paracetamol steht (neben Acetylsalicylsäure und Ibuprofen) auf der „**Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation**“ als empfohlene Applikationsform zur Behandlung leichter Schmerzen und Fieber (Stand: 24.02.2015).



## Kinetik

- Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert.
- Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30 - 60 Minuten erreicht; eine therapeutische **Wirksamkeit** wird **nach 15 Minuten** festgestellt.
- Maximale Plasmakonzentrationen bei rektaler Gabe werden aufgrund des Resorptionsmechanismus nach 1 - 2 Stunden erreicht.
- Seine kurze Halbwertszeit macht eine mehrmalige tägliche Einnahme erforderlich (Dosisintervall von mindestens 6 Stunden darf nicht unterschritten werden).



## Dosierung

- in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter
- 10-15 mg/kg Körpergewicht (KG) als Einzeldosis,
- bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis,
- maximal jedoch 3 (4g) / Tag (**unbedingt Maximaldosis beachten!**).
- Einnahmeabstand mind. 6 Stunden, bei Niereninsuffizienz mind. 8 Stunden

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage andauern, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

## Darreichungsformen und Wirk-Stärken von ratiopharm

- Tabletten
  - 500 mg, 1000 mg
- Brausetabletten
  - 500 mg
- Zäpfchen
  - 75 mg, 125 mg, 500 mg, 1000 mg
- Lösung
  - 40 mg/ml

### Besonderheiten:

- 75 mg Zäpfchen und 1000 mg Tablette **nur von ratiopharm** und bene Arzneimittel
- **500 mg Brausetablette nur von ratiopharm**
- 500 mg bzw. 1000 mg Tablette kann in gleiche Dosen bzw. Hälften geteilt werden (Dosishalbierung)
- niedrigster möglicher Einstieg durch 75 mg Zäpfchen gegeben



Seit April 2009 dürfen nur noch Packungen mit maximal 10 g (10 x 1000 mg; 20 x 500 mg) Paracetamol ohne Rezept abgegeben werden. (Packungen > 10 g Paracetamol sind rezeptpflichtig).

## Das muss beachtet werden:

### Kontraindikationen:

- keine, außer Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe
- Ausnahme Paracetamol-ratiopharm® 75 mg Zäpfchen: Kontraindiziert auch bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh  $\geq 9$ )

### Relative Kontraindikationen:

- hepatozelluläre Insuffizienz
- chronischer Alkoholmissbrauch
- schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance  $< 10$  ml/min)
- Gilbert-Syndrom (Morbus Meulengracht)

### Besondere Hinweise:

- hohe Lebertoxizität bei Vorschädigung (erhöhtes Intoxikationsrisiko bei alten Menschen, Kindern, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung)
- Nierenfunktionsstörungen; Vorsicht bei Komedikationen und Niereninsuffizienz
- geringer Toleranzbereich ( $\geq 6$  g Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern)

## Vorteile im Überblick

### Vorteile „Paracetamol von ratiopharm“

- Für jeden Bedarf/Geschmack gibt es die richtige Darreichungsform (Tablette, Brausetablette, Lösung, Zäpfchen)
- individuelle Dosierung von 75 mg bis 1000 mg Paracetamol
- 500 mg Brauseetablette gibt es nur von ratiopharm (Sonderstellung!)

### Vorteile „Substanz Paracetamol“

- Anwendung während der gesamten Schwangerschaft und während der Stillzeit (Dosis, Dauer der Einnahme beachten!)
- Anwendung ab 0 Jahren (mindestens 3 kg Körpergewicht)
- Anwendung bei Patienten mit Begleiterkrankungen (Asthma, kardiovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale Störungen,...)
- Anwendung bei Patienten mit Begleitmedikation (z.B. Gerinnungshemmer wie ASS 100, Antikoagulanzen)
- Anwendung zur Schmerzlinderung **ohne** Entzündungshemmung
- Wirkt schnell (Wirkeintritt nach 15 Minuten)
- Hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

## Paracetamol in der Kritik!

### Paracetamolexposition: Risiko für kindliches Asthma

Epidemiologische Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen der Paracetamoleinnahme während der Schwangerschaft oder der Anwendung in der frühen Kindheit und dem Auftreten von Asthma bei Kindern untersucht. Sowohl in der Stellungnahme des BfArM (Arzneimittelbulletin vom September 2012) als auch in der abschließenden Bewertung der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe der EMA (Europäische Arzneimittelagentur) wird klargestellt, dass derzeit kein kausaler Zusammenhang zwischen Paracetamol-Exposition und der Entstehung von Asthma bei Kindern belegt werden kann. Eine definitive Bewertung wird durch die Uneinheitlichkeit der Studien und aufgrund der Schwierigkeit der Asthmadagnostik bei Kindern erschwert. Zudem sind epidemiologische Studien für Verzerrung anfällig. Paracetamol wird z. B. zur Behandlung von Symptomen fieberhafter Atemwegsinfektionen angewendet. Atemwegsinfektionen sind jedoch ihrerseits ein Risikofaktor für das Entstehen von Asthma.

Auch die unabhängige Institution „Embryotox“ ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)) äußert sich hierzu in einer Stellungnahme vom März 2014. Widersprüchliche Studienergebnisse und methodische Unzulänglichkeiten machen den spekulierten Wirkmechanismus wenig plausibel.

### Paracetamolexposition: Risiko für Hodenhochstand (Kryptorchismus)

Epidemiologische Studien weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Lageanomalien des Hodens bei neugeborenen Jungen hin. Kritikpunkte der Studien sind erneut die Problematik der Verzerrung epidemiologischer Studien, widersprüchliche Studienergebnisse und die Schwierigkeiten bei der Diagnostik einer Lageanomalie des Hodens. Sowohl BfArM als auch Embryotox sehen keinen Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen Paracetamol und Lageanomalie des Hodens.

### Paracetamolexposition: Risiko für Entwicklungsstörungen und ADHS

Studienergebnisse über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Paracetamoleinnahme in der Schwangerschaft und Entwicklungsauffälligkeiten beim Kind (Laufen lernen, Kommunikationsfähigkeiten, Verhalten und Aktivität) bzw. hyperkinetische Störungen beim Kind stammen aus Norwegen bzw. Dänemark. Auch hier merkt Embryotox (Stellungnahme März 2014) kritisch an, dass die zwar statistisch signifikanten, aber keineswegs hohen Risiken auf wenig betroffenen Kindern beruhen. Weitere Kritikpunkte sind die Unwägbarkeit der Diagnosen, die ausschließlich auf elterlichen Beobachtungen beruhen. Es konnte nicht differenziert werden, ob Paracetamol kontinuierlich über mind. 28 Tage oder nur sporadisch eingenommen wurden. Nach Ansicht von Embryotox reichen diese Ergebnisse nicht aus, um die Empfehlung von Paracetamol als Analgetikum der Wahl in der Schwangerschaft aufzuheben oder einzuschränken. Insbesondere im 3. Trimenon gibt es bei leichten und mittelstarken Schmerzen keine medikamentöse Alternative zu Paracetamol.

## Paracetamol dämpft Emotionen

Studiendaten aus 2010 beschreiben, dass unter Einnahme von Paracetamol negative Emotionen, wie z. B. durch Kränkung oder Beleidigung, sog. „sozialer Schmerz“ gedämpft werden.

Studienergebnisse aus 2015 berichten, dass unter Paracetamoleinnahme nicht nur Empfindungen negativer sondern auch positiver Gefühle gedämpft werden. An der Studie nahmen 82 Studenten teil, von denen eine Hälfte 1000 mg Paracetamol und die andere Hälfte Placebo einnahm. Jedem Probanden wurde eine Serie von 40 Bildern gezeigt, die entweder positive Gefühle (z. B. lachende Kinder) oder negative Gefühle (z. B. unterernährte Kinder) zum Ausdruck brachten oder ganz neutral (Kuh auf einer Weide) wirkten. Mit Hilfe einer 11-Punkte Skala (von - 5: extrem negativ bis + 5: extrem positiv) wurde die Stärke der Emotionen, die das Betrachten jedes einzelnen Bildes auslöste bewertet.

Unter Paracetamoleinnahme wurden positive Eindrücke als weniger positiv und negative Eindrücke als weniger negativer empfunden.

In einer zweiten Studie mit 85 Teilnehmern, die denselben Test absolvierten, aber zusätzlich den Gehalt an blauer Farbe in jedem Foto beurteilen sollten, sollte geprüft werden, ob Paracetamol ganz allgemein die Fähigkeit der quantitativen Beurteilung beeinflusst, auch wenn es sich um nicht emotionale Merkmale handelt. Bei der Bewertung des Farbgehalts ergaben sich zwischen Verum- und Placebogruppe keine Unterschiede.

Bisher sind keinerlei Darstellungen zu finden, die diese Studienergebnisse bewerten.

### Quellen:

- Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Tabletten. Stand: Juli 2015; Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten. Oktober: Juli 2015; Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® Lösung. April: Juli 2015; Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Brausetabletten. Stand: April 2015; Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 75 mg Zäpfchen. Stand: Juni 2015; Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 125 mg/250 mg/500 mg/1000 mg Zäpfchen. Stand: April 2015;
- Fachinformation IBU-LYSIN-ratiopharm® 684 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2016;
- Herdegen, T. Pharmako-logisch! Schmerz. 2014 Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart;
- S3 Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“. AWMF-Register Nr. 041/001. Stand: 21.05.2007: Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft;
- Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Information aus BfArM und PEI. Ausgabe 3/September 2012. S. 11-13;
- [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) (Paracetamoleinnahme in der Schwangerschaft doch riskant? (März 2014);
- <http://www.ihdsl.de/2015/02/24/liste-der-unentbehrlichen-arzneimittel-der-weltgesundheitsorganisation-wikipedia/>;
- Dewart, C.N. et al., Psychol. Sci. 2010 Jul; 21(7):931-937;
- Durso, G. R. O. et al., Psychol. Sci. 2015 June; 26(6): 750-758
- Mutschler, E. Arzneimittelwirkungen. 2013. 10 Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart