

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octadon® P

350 mg / 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 350 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, biplane Tablette mit einseitiger Bruchrinne.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle.

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten.

Bei Beschwerden, die länger als drei Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Körpergewicht Alter	Einzelosis in Anzahl der Tabletten	max. Tages- dosis in Anzahl der Tabletten
Ab 43 kg, Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre und Er- wachsene	1–2 Tabletten (entsprechend 350–700 mg Paracetamol und 50–100 mg Coffein)	8 Tabletten (entsprechend 2800 mg Paracetamol und 400 mg Coffein)

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Besondere Patientengruppen**Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz**

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

Schwere Niereninsuffizienz

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

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Kinder

Für die Festlegung der Dosierung bei Kindern unter 12 Jahren liegt nicht genügend Erkenntnismaterial vor.

4.3 Gegenanzeigen

Octadon P ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh > 9).
- Kindern unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- bei hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh < 9).
- bei chronischem Alkoholmissbrauch.
- bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2)).
- bei Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit).
- bei Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen).
- bei Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen).
- bei Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung).
- bei Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni.

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z.B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

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

Allgemein sollen paracetamolhaltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

Einzelfälle aus der Literatur zeigen, dass eine Langzeitanwendung von Paracetamol zu

einer Beeinträchtigung des Hörvermögens führen kann.

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

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

Octadon P enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Paracetamol**

- 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.
- 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.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Magenentleerung verlangsamen, können die Aufnahme und der

Octadon® P 350 mg / 50 mg Tabletten

Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

- Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Halbwertszeit von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein, was mit einem Risiko erhöhter Toxizität verbunden ist.
- Die blutgerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarinen kann durch eine langanhaltende, tägliche Anwendung von Paracetamol verstärkt werden und somit zu einem veränderten INR-Wert und einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Gelegentliche Einzeldosen haben keinen signifikanten Effekt.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

Coffein

- wirkt antagonistisch gegenüber der sedativen Wirkung von Substanzen wie Barbituraten, Antihistaminika etc.
- wirkt synergistisch gegenüber der tachykarden Wirkung von Sympathomimetika, Thyroxin etc.
- kann die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika steigern.
- setzt die Ausscheidung von Theophyllin herab.
- erhöht das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen des Typs Ephedrin.
- vermindert mit oralen Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram den Coffein-Abbau in der Leber. Barbiturate und Rauchen beschleunigen ihn.
- kann in Verbindung mit Gyrasehemmern des Chinoloncarbonsäure-Typs die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Paracetamol

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit der Feten/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 gesamten Schwangerschaft nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

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

Coffein

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

Stillzeit

Paracetamol und Coffein, die Wirkstoffe von Octadon P, 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 sind bisher nicht bekannt geworden.

Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestellt werden.

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

Octadon P hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Panzytopenie
Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall, und anaphylaktischem Schock, Bronchospasmus bei prädisponierten Personen (Analgetika-Asthma)

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Schlaflosigkeit und innere Unruhe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Beeinträchtigung des Hörvermögens*

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Nicht bekannt: Magenbeschwerden

Herzkrankungen

Nicht bekannt: Tachykardie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

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

* Einzelfälle einer Beeinträchtigung des Hörvermögens wurden bei Patienten nach Langzeitanwendung einer hohen Dosis von Paracetamol in der Literatur berichtet.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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.

Symptomatologie

Die Symptome einer Überdosierung von Octadon P setzen sich aus den Symptomen der Intoxikationen mit den Einzelstoffen zusammen.

Paracetamol

In der Regel treten Symptome einer Paracetamolüberdosierung erst bei Überschreiten einer maximalen Tagesgesamtdosis von 60 mg/kg Körpergewicht und 4000 mg bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren auf. Dabei können innerhalb von 24 Stunden Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibschmerzen auftreten. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.

Auch wenn keine schweren Leberschäden vorliegen, kann es zu akutem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose kommen. Zu anderen, leberunabhängigen Symptomen, die nach einer Überdosierung mit Paracetamol beobachtet wurden, zählen Myokardanomalien und Pankreatitis.

Coffein

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Die tödlichen Coffein-Dosen liegen zwischen 3 und 10 g. Es können zentralnervöse Symptome wie Krampfanfälle und Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardie, Myokardschäden) auftreten.

Notfallbehandlung

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.

Zentrale Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden; eine supraventrikuläre Tachykardie kann mit β -Rezeptor-Blockern, wie z. B. Propanolol, intravenös beherrscht werden.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paracetamol ist ein Anilinderivat, – Analgetikum/Antipyretikum –
Coffein ist ein Xanthinderivat, – Analeptikum –
ATC-Code: N02BE61, Paracetamol-Kombinationen mit Coffein

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung.

Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner inhibiert Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Coffein hebt beim Menschen kurzfristige Ermüdungserscheinungen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

Coffein wirkt nach Gabe therapeutischer Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren. Dadurch wird die hemmende Wirkung von Adenosin auf das ZNS vermindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinomin, der normalerweise rasch durch Glutathion entgiftet und durch Cystein und Mercaptursäure gebunden wird. Im Falle einer massiven Intoxikation ist die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. 90 % der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 %) und Sulfatkonjugate (20 bis 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4–6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Niereninsuffizienz

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

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Coffein

Nach oraler Gabe wird Coffein rasch und nahezu vollständig resorbiert ($t_{1/2} = 2–13$ Minuten) und ist praktisch vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme von 5 mg/kg wurde die C_{max} innerhalb von 30–40 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 und 40 % und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52–1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, wobei intra- und interindividuelle Schwankungen zu Werten von bis zu 9 oder 10 Stunden geführt haben.

Coffein und seine Metabolite werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn, gesammelt über 48 Stunden, fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, wovon nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein war. 1-Methylharnsäure (12–38 %), 1-Methylxanthin (8–19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetabolite.

Die Faeces enthielten nur 2–5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit wurde 1,7-Dimethylharnsäure identifiziert, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Fixe Kombination

Aufgrund der relativen analgetischen Wirkungsstärke der fixen Kombination von Paracetamol und Coffein (1,3 bis 1,7) verglichen mit der gleichen Menge Paracetamol (= 1) ist eine entsprechende Einsparung an analgetischer Wirksubstanz möglich. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein um 19–45 % (Mittelwerte verschiedener Studien) verkürzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol

In Tierversuchen zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus, wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkungsmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden.

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

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol passiert die Plazenta.

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

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

Coffein

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon 25

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit undurchsichtiger, verstärkter Folie.

Packungen mit 10 und 20 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Telefon: 03834/3914-0
Telefax: 03834/3914-119
E-Mail: info@cheplapharm.com
www.cheplapharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6390567.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.04.1999 / 22.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

