

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doregrippin 500 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Wirkstoffe:**

1 Filmtablette enthält:

Paracetamol	500 mg
Phenylephrinhydrochlorid	10 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur kurzzeitigen Behandlung der Symptome von Erkältungen und grippalen Infekten, die mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und Schnupfen einhergehen.

Für Kinder ab 11 Jahren und für Erwachsene.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren erhalten 1–2 Filmtabletten bei Bedarf bis zu 3-mal täglich. Kinder von 11–14 Jahren erhalten 1 Filmtablette bis zu 3-mal täglich.

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden. Ohne ärztliche Anweisung ist eine tägliche Dosis von 2 g Paracetamol nicht zu überschreiten.

Schwere Niereninsuffizienz

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

Sofern nicht anders verordnet, wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion empfohlen, und ein minimales Dosierungsintervall von 6 Stunden, siehe Tabelle:

Erwachsene:

glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10–50 ml/min	500 mg Paracetamol alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg Paracetamol alle 8 Stunden

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 60 mg Paracetamol/kg Körpergewicht nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg;
- Chronischem Alkoholismus;
- Wasserrentzug;

- Chronischer Unterernährung.

Kinder unter 11 Jahren

Eine Anwendung von Doregrippin bei Kindern unter 11 Jahren bzw. unter 33 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke Paracetamol für diese Altersgruppe nicht geeignet ist.

Art der Anwendung

Doregrippin Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Hyperthyreose
- Phäochromozytom
- Engwinkelglaukom
- schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- schwere organische Herz- und Gefäßveränderungen, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie
- Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, Ateminsuffizienz und Atemdepression
- Prostataadenom mit Restharnbildung
- Porphyrie
- hereditärer Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
- Kinder unter 11 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen werden, kein Paracetamol enthalten.

Ebenso sollte die gleichzeitige Einnahme von schleimhautabschwellenden Arzneimitteln sowie anderen Erkältungspräparaten vermieden werden.

Dieses Arzneimittel sollte nur empfohlen werden, wenn sowohl eine schleimhautabschwellende als auch eine fieber- und/oder schmerzsenkende Wirkung erzielt werden soll.

Bei Patienten mit einer nicht zirrhatischen, alkoholbedingten Lebererkrankung besteht eine erhöhte Gefahr der Überdosierung.

Das Arzneimittel sollte in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht (d. h. mit einem verlängerten Dosisintervall oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:

- Diabetes mellitus
- Tumore des Nebennierenmarks
- Alle Erkrankungen von Herz und Gefäßen (z. B. Raynauds Phänomen)
- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min)
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Chronischer Alkoholabusus
- Gleichzeitige oder bis zu zwei Wochen zurückliegende Einnahme von MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wieder-

aufnahmehemmer oder trizyklischen Antidepressiva

- gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Hämolytische Anämie
- Glutathion-Mangel
- Dehydratation
- Chronische Mangelernährung
- Körpergewicht unter 50 kg
- Höheres Lebensalter

Darüber hinaus sind weitere mögliche Wechselwirkungen des Abschnittes 4.5 zu beachten.

Fälle von metabolischer Azidose mit größerer 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 Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis eingenommen werden.

Bei längerem hoch dosiertem, 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 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 nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

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

Doregrippin 500 mg/10 mg Filmtabletten

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger oder bis zu 2 Wochen zurückliegender Einnahme von MAO-Hemmern oder gleichzeitiger Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder trizyklischen Antidepressiva sind Wirkungen auf das Zentralnervensystem wie Erregungszustände und Verwirrtheit, hohes Fieber, Veränderungen von Atmungs- und Kreislauffunktionen (sogenanntes Serotonin-Syndrom) sowie ein starker Blutdruckanstieg möglich.

Bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem und bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol kann es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen.

Gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Betäubungsmitteln (Anästhetika), herzwirksamen Glykosiden (z. B. Digoxin), COMT-Hemmern, schleimhautabschwellenden Mitteln, Appetitzüglern und anderen sympathomimetisch (adrenalinähnlich) wirkenden Arzneimitteln kann zu verstärkten Herz-Kreislauf-Wirkungen dieser Medikamente (z. B. Blutdruckanstieg, unregelmäßiger Herzschlag, erhöhtes Herzanfallrisiko) führen. Ebenso kann die Wirkung von Atropinsulfat verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Blockern (z. B. Propranolol) oder anderen Antihypertonika (z. B. Guanethidin oder Reserpin) mit Phenylephrin kann es zum Blutdruckanstieg kommen. Die Wirkung von Antidiabetika kann reduziert werden.

Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um etwa Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.

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 Paracetamol und Arzneimitteln, die zu einer sogenannten Enzyminduktion in der Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin oder Isoniazid, können auch durch sonst unschädliche Dosen des Wirkstoffes Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt auch bei Alkoholmissbrauch.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko der erhöhten Toxizität.

Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer

Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, insbesondere Warfarin. Daher sollte die langfristige Anwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungstendenz.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Doregrippin sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Paracetamol und Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, wie z. B. Propanthelin, kann die Aufnahme und der Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Paracetamol und Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.

Auswirkung auf Laborwerte

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Doregrippin ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Bei der Ausübung dieser Tätigkeiten sollte die Möglichkeit von nachteiligen Effekten wie Schwindelgefühl, Verwirrung oder Sehstörungen in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/1\,000$)
- Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/10\,000$)
- Sehr selten ($< 1/10\,000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herzkrankungen

Sehr selten: Bei besonders empfindlichen Patienten können durch den Wirkstoff Phenylephrin Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen und pectanginöse Beschwerden auftreten.

Gefäßkrankungen

Selten: Blutdruckanstieg, starke Kopfschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Transaminasen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten kann es durch Paracetamol zu Veränderungen des Blutbildes (Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose, Panzytopenie) kommen.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten ist ein Bronchospasmus bei prädisponierten Personen durch Paracetamol ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

Sehr selten sind für den Wirkstoff Paracetamol Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. einfache Hautrötung, Exanthem, Quincke-Ödem, Urtikaria, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall, bis hin zum anaphylaktischen Schock) beschrieben worden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet (Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4.)

Nicht bekannt: 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 Glutathionspiegels auftreten.

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

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Intoxikation

Paracetamol

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

zen. 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, Hypokaliämie und Pankreatitis.

Phenylephrin

Bei Phenylephrin kommt es zu den typischen durch Alpha-Sympathomimetika hervorgerufenen Erscheinungen, von denen krisenhafter Blutdruckanstieg und dessen Folgeerscheinungen wie Kopfschmerzen, Hypertonie mit Herzklopfen, Sehstörungen und Schwindel im Vordergrund stehen.

b) Therapie von Intoxikationen

Paracetamol

Bereits bei Verdacht auf Intoxikationen mit Paracetamol ist innerhalb der ersten 6 Stunden eine Magenspülung sinnvoll. Durch intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z.B. Cysteamin oder N-Acetylcystein möglichst in den ersten 8 Stunden nach Intoxikation kann der hepatotoxische Metabolit abgebunden werden. 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. Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Paracetamol ist 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.

Phenylephrin

Gewöhnlich klingen die Intoxikationssymptome, ausgelöst durch Phenylephrin, ohne wesentliche Behandlung nach 1–2 Stunden wieder ab. Bei ausgeprägter Hypertonie kommt die Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern in Frage.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika

ATC-Code: N02BE51

Paracetamol

Paracetamol ist eine analgetisch und antipyretisch, jedoch sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der zerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Phenylephrin

Phenylephrin ist ein direktes Sympathomimetikum mit vorwiegend alpha-sympathomimetischer Wirkung. Phenylephrin bewirkt über eine Vasokonstriktion der Nasenschleimhautgefäße das Abschwellen der Nasenschleimhaut.

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.

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68–88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3–4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

Stoffwechsel

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 P 450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, 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 Sulphatkonjugate (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.

Phenylephrin

Phenylephrin wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die biologische Halbwertszeit beträgt 2–3 Stunden. Phenylephrin wird hauptsächlich renal ausgeschieden (45,7 % als Konjugat der Schwefel- und Glucuronsäure, 24,2 % als m-Hydroxymandelsäure und 2,6 % unverändert).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol

Akute Toxizität

Für den Menschen ist bekannt, dass die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200–300 µg/ml nach 4 Stunden, 100–150 µg/ml nach 8 Stunden, 50–80 µg/ml nach 12 Stunden und 30–45 µg/ml nach 14 Stunden zu Leberzellschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen kann. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Chronische Toxizität

Im Tierversuch zur subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus 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 von reversibler, aktiver, chronischer Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben.

Deutlich leberschädigende Wirkungen können bei einer längerfristigen Anwendung von erhöhten oralen Tagesdosen (um 6 g Paracetamol) über z. B. 3 Wochen auch bei fehlender Vorschädigung der Leber, wie z. B. bei Nichtalkoholikern, auftreten.

Klinisch-epidemiologische Daten belegen den begründeten Verdacht, dass in der Zusammenschau – trotz methodischer Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien – die langfristige Einnahme von Analgetika zu einer Nephropathie mit Papillennekrosen und interstitieller Nephritis sowie sekundärer Pyelonephritis führen kann. Nach Elimination von Phenacetin ist trotz zunehmenden Verbrauchs Paracetamol-haltiger

Schmerzmittel der durch eine Analgetika-Nephropathie bedingte Anteil der Dialyse-Patienten in verschiedenen Ländern (Schweden, Kanada, Neuseeland, Australien) gesunken. Das nephrotoxische Risiko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

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

Reproduktionstoxizität

Paracetamol passiert die Placenta. Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen. Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Phenylephrin

Für Phenylephrin wurde bei der Ratte eine LD₅₀ von 350 mg/kg KG i.g. ermittelt. Dieser Wert liegt ca. um den Faktor 2.500 über der empfohlenen Einzeldosis für den Menschen. Die Toxizität wird vor allem durch die relative Stärke der α -sympathomimetischen Wirkung bestimmt. Bei Phenylephrin sind die Erscheinungen der Überdosierung nicht so akut, halten dafür aber länger an.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon 25, Povidon 30, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, Stearinsäure, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)-methacrylat-co-methylmethacrylat] (1:2:1), Simecon-Emulsion (enthält gereinigtes Wasser, Simecon, Methylcellulose, Sorbinsäure).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister

OP mit 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medice Pharma GmbH & Co. KG
 Kuhloweg 37
 58638 Iserlohn
 Telefon: (02371) 937-111
 Telefax: (02371) 937-329
 E-Mail: info@medice-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3515.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 10.11.1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 21.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

