HENNIG

Migraeflux MCP®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Migraeflux MCP® 500 mg/5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Paracetamol, Metoclopramidhydrochlorid · 1 H_2O

1 Filmtablette enthält:
Wirkstoffe: 500,0 mg Paracetamol, 5,0 mg Metoclopramidhydrochlorid · 1 H_2O

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Sorbitol pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

runde, orangefarbene Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Kopfschmerzen mit Schwindel, Übelkeit und Erbrechen bei Migräneanfall

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene:

Bei den ersten Anzeichen der Migräne 1-mal 2 Filmtabletten Migraeflux MCP®. Bei Bedarf kann diese Dosis in 4-stündigem Abstand erneut eingenommen werden, jedoch sollen nicht mehr als 6 Filmtabletten pro Tag ohne ausdrückliche ärztliche Verordnung eingenommen werden.
Bezogen auf den Paracetamol-Anteil der fixen Kombination dürfen 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.
(Die folgenden Angaben gelten für Erwachsene):

Kreatininclearance bis 10 ml/min:
1-mal täglich 2 Filmtabletten Migraeflux MCP® (entsprechend 1 000 mg Paracetamol und 10 mg Metoclopramid).

Kreatininclearance 11 bis 60 ml/min:
1-mal täglich 2 Filmtabletten Migraeflux MCP® (entsprechend 1 000 mg Paracetamol und 10 mg Metoclopramid) und 1-mal täglich 1 Filmtablette Migraeflux MCP® (entsprechend 500 mg Paracetamol und 5 mg Metoclopramid).

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

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Leberinsuffizienz) mit Bauchwassersucht (Aszites) sollte wegen der verzögerten Ausscheidung die Dosis auf die Hälfte verringert werden.

Bei angeborenem vermehrtem Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit) muss Migraeflux MCP® in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Menge eingenommen werden.

Ältere Patienten
Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht
Eine Anwendung von Migraeflux MCP® bei Kindern unter 14 Jahren bzw. unter 43 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Patientengruppe nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung
Die Filmtabletten lassen sich gut bei den ersten Anzeichen eines Schmerzzustandes oder Migräneanfalls unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen.

Migraeflux MCP® ist zur Behandlung des unmittelbaren Schmerzzustandes vorgesehen und soll nicht zur Dauertherapie eingesetzt werden. Vor einer längeren Anwendung von mehr als 3 – 4 Tagen ist der Arzt zu befragen.

4.3 Gegenanzeigen

Migraeflux MCP® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekanntem genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel (Gefahr hämolytischer Anämie)
- Phäochromozytom (Geschwulst des Nebennierenmarks)
- mechanischem Ileus
- Darmdurchbruch und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- prolaktinabhängigen Karzinomen
- Epileptikern und Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen
- schwerer Leberinsuffizienz mit Aszites und/oder eingeschränkter Nierenfunktion
- schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kindern unter 14 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Migraeflux MCP® sollte in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht (d. h. mit verlängertem Dosisintervall oder in reduzierter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden bei:

- hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- chronischer Alkoholmissbrauch
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmissbrauch, Leberentzündungen)
- Nierenfunktionsstörungen
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit).

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.

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 Absetzssymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

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 und 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.

Hinweis:
Bei längerer Behandlung mit Migraeflux MCP® besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Bewegungsstörungen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Migraeflux MCP® beeinflusst die Magen-Darm-Motilität (Magen-Darm-Tätigkeit) und kann dadurch die enterale Resorption anderer Pharmaka verändern.

Die Resorption von Digoxin, Cimetidin kann vermindert, die Resorption von Paracetamol, Levodopa, Lithium sowie Tetrazyklinen und Pivampicillin kann beschleunigt werden. Die Wirkung von Alkohol und sedierenden Medikamenten kann verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Migraeflux MCP® und Neuroleptika (wie z. B. Phenothiazinen, Thioxanthenderivaten, Butyrophenonen) können verstärkt extrapyramidale Störungen (z. B. Krampferscheinungen im Kopf-, Hals-, Schulterbereich) auftreten.

Die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva (stimmungsaufhellenden, antriebssteigernden Arzneimitteln), Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmern) und Sympathomimetika kann bei gleichzeitiger Gabe von Migraeflux MCP® beeinflusst werden.

Anticholinergika können die Migraeflux MCP®-Wirkung vermindern.

Die Wirkung von Succinylcholin kann durch Migraeflux MCP® verlängert werden.

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten sind bezüglich ihrer klinischen Relevanz noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung dieses Arzneimittels bei Patienten, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt bei Alkoholmissbrauch.
Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, wie z. B. Propanthelin, kann die Aufnahme und der Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) verstärkt. Migraeflux MCP® soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

- 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.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol (eines der Wirkstoffe von Migraeflux MCP®) 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).

Auswirkungen 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

Migraeflux MCP® darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.3).

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein kann. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und zentral wirkenden Arzneimitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose
Äußerst selten wurde über Störungen der Blutbildung durch Paracetamol berichtet (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie bis hin zu Agranulozytose, Panzytopenie).

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock.

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Psychiatrische Erkrankungen
In Einzelfällen ist das Auftreten von Verstimmungszuständen (Depressionen) unter Metoclopramid beschrieben worden.

Gelegentlich können, insbesondere bei höherer Dosierung, Angst und Ruhelosigkeit nach Metoclopramid auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems
In Einzelfällen wird ein dyskinetisches Syndrom beobachtet (unwillkürliche krampfartige Bewegungen, besonders im Kopf-, Hals- und Schulterbereich) beobachtet. Durch i. v.-Injektion von Biperiden (Akineton®, Wz. Knoll AG, Angaben des Herstellers beachten!) können sie sofort behoben werden.

Ferner wurden bei älteren Patienten nach Langzeittherapie Parkinsonismus (Tremor, Rigor, Akinese) und Spätdyskinesien beschrieben.

Vereinzelt trat unter Metoclopramid ein malignes neuroleptisches Syndrom (charakteristische Zeichen: Fieber, Muskelstarre, Bewusstseins- und Blutdruckveränderungen) auf. Der Arzt muss sofort verständigt werden. Als Maßnahmen werden empfohlen: Absetzen von Migraeflux MCP®, Kühlung, Dantrolen und/oder Bromocriptin, ausreichende Flüssigkeitszufuhr.

Gelegentlich können, insbesondere bei höherer Dosierung, Kopfschmerzen und Schwindel, nach Metoclopramid auftreten.

Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: vorübergehender Anstieg des Blutdruckes

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich kann, insbesondere bei höherer Dosierung, Durchfall nach Metoclopramid auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten kann es zum Auftreten von Hautrötungen und Hautjucken, sehr selten zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen (allergisches Exanthem) kommen. Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Bei Jugendlichen und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Nierenfunktionsstörung), bei denen die Ausscheidung von

Metoclopramid eingeschränkt ist, ist besonders auf Nebenwirkungen zu achten und bei deren Auftreten das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Bei längerer Einnahme kann es durch Ansteigen des Prolaktinspiegels im Blut zu Brustdrüsenschwellungen (Gynäkomastie) und Milchabsonderungen (Galaktorrhö) sowie Regelstörungen kommen. Diese Erscheinungen verschwinden nach Absetzen des Medikamentes vollständig innerhalb kurzer Zeit.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich kann, insbesondere bei höherer Dosierung Müdigkeit nach Metoclopramid auftreten.

Untersuchungen
Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Bei Verdacht auf Überdosierung sollte unverzüglich ein Arzt zu Rate gezogen werden, da bei erheblicher Überdosierung schwere Leberschäden auftreten.

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 Glutathion-spiegels 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation
Die nachfolgend aufgeführten Symptome nach Metoclopramid bzw. Paracetamol beziehen sich auf grundsätzlich mögliche Erscheinungen nach der Verabreichung von Metoclopramid bzw. Paracetamol in nicht bestimmungsgemäß überhöhter Dosierung (= Überdosierung).

Metoclopramid
Symptome: Somnolenz, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Unruhesteigerung, Krämpfe, extrapyramidalmotorische Störungen, Störungen der Herz-Kreislauffunktion mit Bradykardie und Blutdruckanstieg bzw. -abfall. Über akzidentielle Vergiftungen bei Kindern (11,6 mg/kg Körpergewicht) und über Suizidversuche (Erwachsene 300 – 800 mg) liegen Einzelberichte vor. Todesfälle sind bisher nicht bekannt geworden.
Bei Kleinkindern kann eine Methämoglobinämie auftreten.

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 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.

b) Therapie von Intoxikationen
Metoclopramid
Nach Absetzen des Mittels verschwinden die Symptome in weniger schweren Fällen innerhalb von ca. 24 Stunden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Intoxikation sind Magenspülung und eine Überwachung der Vitalfunktionen bis zum Abklingen der Symptome zu empfehlen.
Extrapyramidale Symptome können durch langsame i. v.-Gabe von 2,5 – 5 mg Biperiden bei Erwachsenen (entspricht ½ – 1 Ampulle Akineton) (Kinder 0,04 mg/kg Körpergewicht) rasch gebessert werden.

Paracetamol
Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika; Anilide; Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika
ATC-Code: N02BE51

Der analgetische und antipyretische Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Metoclopramid wirkt auf das Zentralnervensystem und auf den Gastrointestinaltrakt:

Die Wirkung auf das ZNS wird auf die Blockade zerebraler Dopaminrezeptoren zurückgeführt. Während Dopamin die Chemorezeptoren-Trigger-Zone in der Area postrema des Stammhirns stimuliert und Brechreiz auslöst, erhöht Metoclopramid die Reizschwelle im Brechzentrum. Gleichzeitig werden die Stase des Mageninhaltes und die gegenläufige Peristaltik des Dünndarms, die Übelkeit und Erbrechen begünstigen, beseitigt. Die Magenentleerung wird normalisiert und eine gerichtete Peristaltik gefördert.

Die gastrointestinale Wirkung beruht nach jetziger Erkenntnis einerseits auf einer direkten Beeinflussung der Darmmuskulatur und andererseits auf einer gesteigerten Acetylcholin-Freisetzung aus den postganglionären Nervenendigungen. Metoclopramid normalisiert den Tonus der Sphinkteren am unteren Ösophagus und Pylorus. Metoclopramid bewirkt durch höhere Kontraktionsamplituden im Antrumbereich und verlängerte Kontraktionsdauer eine koordinierte Motilität im Magen- und Duodenumbereich.

Der Einsatz von Metoclopramid bei Migräne ergibt sich aus der Tatsache, dass bei der Migräne Beeinträchtigungen der gastrointestinalen Motilität (verbunden mit einer gestörten, verminderten Resorption) vorliegen und die Patienten sehr häufig unter Übelkeit und Brechreiz leiden.

Die unerwünschten Wirkungen bestehen hauptsächlich in extrapyramidalen Symptomen (unwillkürlichen krampfartigen Bewegungen), denen der Dopaminrezeptorenblockierende Wirkungsmechanismus von Metoclopramid im ZNS zugrunde liegt.

Bei längerdauernder Anwendung kann es wegen des Ausfalls der dopaminergen Hemmung der Prolaktinsekretion zur Erhöhung der Prolaktin-Konzentration im Serum kommen. Galaktorrhoen und Störungen des Menstruationszyklus bei Frauen und Gynäkomastie bei Männern sind beschrieben;

sie bilden sich nach Absetzen der Medikation zurück.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Pharmakokinetik

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 bis 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 – 4 Stunden erreicht.

Verteilung
Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen 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 Eliminationshalbwertzeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertzeit 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.

Metoclopramid
Nach oraler Verabreichung wird Metoclopramid rasch resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Metoclopramid schwankt zwischen 60 und 80 %; sie liegt bei 50 – 70 % nach rektaler Applikation. Die Metoclopramid-Serum-Maximalwerte schwanken nach oraler Gabe in Abhängigkeit vom Ausmaß des individuellen „First-pass"-Metabolismus ganz erheblich. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 3 und 6 l/kg. Metoclopramid passiert die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über. 80 % einer per os verabreichten Dosis an Metoclopramid werden innerhalb von 24 Stunden als freies und konjugiertes Metoclopramid sowie in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 3 und 5 Stunden bei Gesunden und bei etwa 14 Stunden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Bioverfügbarkeit
Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden (Untersucher: Clinical Pharmacology Unit, Shandon Clinic, Cork, Republik Irland) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

für den Arzneistoff Paracetamol:

	Test-präparat/ Migraeflux MCP®	Referenz-präparat
maximale Plasma-konzentration C_{max} (µg/ml):	20,414 ± 5,564	20,450 ± 6,760
Zeitpunkt der maximalen Plasma-konzentration t_{max} (h):	0,667 ± 0,297	0,708 ± 0,431
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC_t ((µg/ml)·h):	55,319 ± 16,054	55,572 ± 16,564
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC_8 ((µg/ml)·h):	57,658 ± 16,154	56,975 ± 16,704
MRT (h):	4,845 ± 1,608	4,210 ± 1,021
$t_{1/2}$ (h):	5,281 ± 6,205	3,573 ± 1,567

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung 1

für den Arzneistoff Metoclopramid:

	Test-präparat/ Migraeflux MCP®	Referenz-präparat
maximale Plasma-konzentration C_{max} (µg/ml):	29,389 ± 9,636	30,594 ± 10,761
Zeitpunkt der maximalen Plasma-konzentration t_{max} (h):	0,875 ± 0,456	0,764 ± 0,303
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC_t ((µg/ml)·h):	155,767 ± 83,816	165,974 ± 105,172
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC_8 ((µg/ml)·h):	181,048 ± 91,527	198,965 ± 119,228
MRT (h):	7,325 ± 1,791	7,765 ± 2,064
$t_{1/2}$ (h):	4,524 ± 1,099	5,001 ± 1,367

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung 2 auf Seite 5

Bioäquivalenz zwischen Test- und Referenzpräparat sowohl hinsichtlich Metoclopramid als auch Paracetamol.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 1):

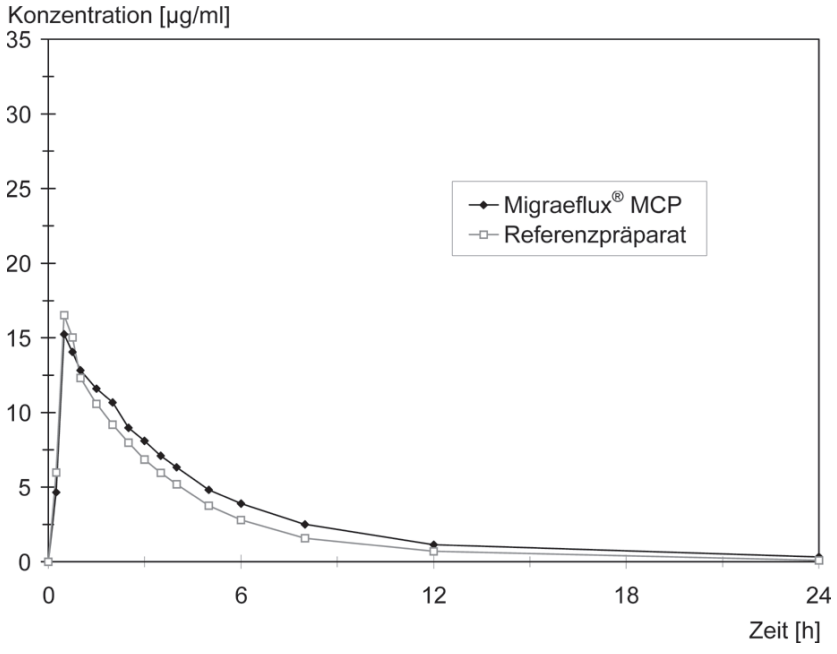


Abbildung 1: Mittelwerte der Paracetamol-Serumspiegel

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 2):

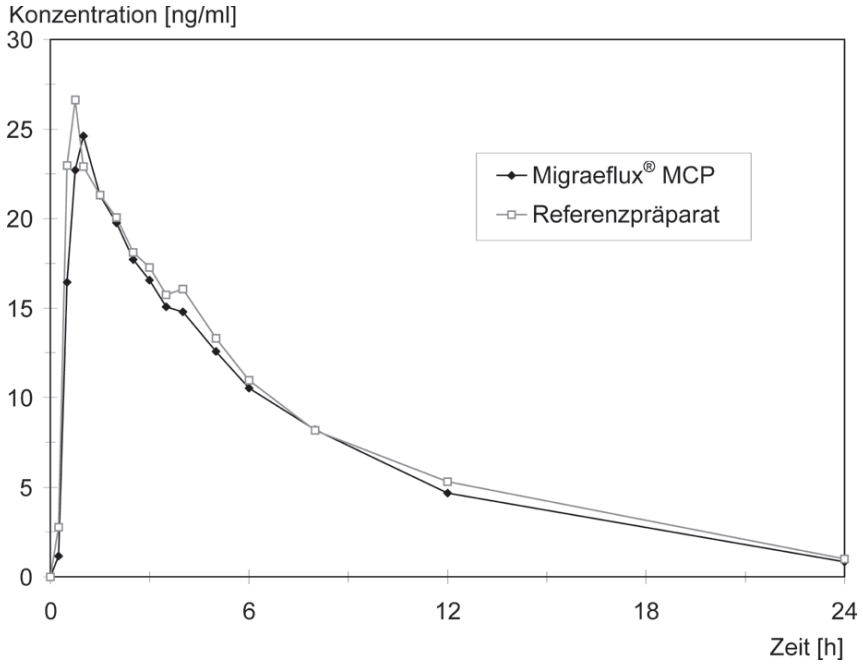


Abbildung 2: Mittelwerte der Metoclopramid-Serumspiegel

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Informationen zur Kombination

Untersuchungen zur akuten Toxizität nach der kombinierten Gabe der Einzelsubstanzen wurden nicht durchgeführt.

Langzeituntersuchungen zum Kombinationspräparat wurden nicht durchgeführt.

Tierstudien zur Reproduktionstoxizität von Metoclopramid und Paracetamol als Kombinationspräparat wurden nicht durchgeführt. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieser Kombination in der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

b) Informationen zum Wirkstoff Metoclopramid

Die akute Toxizität von Metoclopramid wurde an verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Hund) geprüft. Das Vergiftungsbild entspricht den unter Punkt 12 „Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel“ aufgeführten Symptomen.

Bei subakuter und chronischer Gabe von oralen und intravenösen Dosen zeigten sich bei allen Tieren übereinstimmende Vergiftungsbilder: bei Hund und Kaninchen verringerte Futteraufnahme, reduzierte Körpergewichtsentwicklung, Diarrhö, Leukozytose und Anämie, Erhöhung von LDH und AP, Sedierung, Anorexie; bei der Ratte eine Erhöhung von SGOT, SGPT und Gesamtbilirubin.

Die niedrigste toxische Dosis lag nach chronischer Gabe an Ratte und Hund zwischen 11 und 35 mg/kg KG; der tödliche Dosisbereich dürfte zwischen 35 und 115 mg/kg KG per os zu erwarten sein.

Die niedrigste toxische Dosis am Hund lag zwischen 6 und 18 mg/kg KG i. v., am Kaninchen zwischen 2 und 10 mg/kg KG i. v.

Einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung wurde Metoclopramid nicht unterzogen.

Untersuchungen zur Mutagenität von Metoclopramid an 3 bakteriellen Stämmen (Salmonella) erbrachten keinen Hinweis auf mutagene Eigenschaften.

In einer 77-Wochen-Studie zum tumorerzeugenden Potential von Metoclopramid an Ratten mit oralen Dosen, welche 40fach über der humantherapeutischen Dosis lagen, ließen sich mit Ausnahme einer Erhöhung des Prolaktinspiegels keine weiteren Besonderheiten aufzeigen. Auch konnte bisher weder aus klinischen noch epidemiologischen Studien eine Korrelation zwischen chronischer Anwendung prolaktinstimulierender Substanzen und der Mamma-Tumorigenese gefunden werden.

Reproduktionsstudien mit Metoclopramid wurden an drei Tierspezies (Maus, Ratte und Kaninchen) durchgeführt.

Bis in den höchsten geprüften Dosisbereich (116,2 bzw. 200 mg/kg oral) ergaben sich keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Eigenschaften.

Dosierungen, die zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels führten, haben bei Ratten reversible Spermatogenesestörungen verursacht.

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für etwa 200 Mutter-Kind-Paare vor; ca. 130 davon wurden im 1. Trimenon exponiert. Es wurden keine nachteiligen Auswirkungen bei den Neugeborenen beschrieben, jedoch ist das bisher vorliegende Erkenntnismaterial nicht ausreichend, um solche Effekte mit genügender Sicherheit auszuschließen.

c) Informationen zum Wirkstoff 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 angewendet 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.
Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon (K 30), Carmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Sorbitol (Ph. Eur.), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol (400), Talkum, Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 20 Filmtabletten
OP mit 50 Filmtabletten

Unverkäufliches Muster mit 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG
Liebigstraße 1 – 2
65439 Flörsheim am Main
Telefon: (0 61 45) 5 08-0
Telefax: (0 61 45) 5 08-1 40
info@hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

35964.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.08.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.04.2004

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt