Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1.000 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, längliche, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von:

- leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren (über 50 kg)

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 15 Jahren oder jünger stehen andere geeignetere Stärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) und Alter dosiert, in der Regel mit 10-15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG - aber nicht mehr als 3.000 mg als Tagesgesamtdosis. Siehe Details in nachfolgender Tabelle.

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

Bei Schmerzen, die länger als 5 Tage anhalten, oder Fieber, das länger als 3 Tage anhält, oder falls sich die Symptome verschlimmern oder weitere Symptome hinzukommen, muss ein Arzt aufgesucht werden.

Körpergewicht bzw. Alter	**Einzeldosis**	**max. Tagesdosis (24 Stunden)**
über 50 kg: Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene	500-1.000 mg Paracetamol	3.000 mg Paracetamol

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg darf nicht zusammen mit Alkohol eingenommen oder verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Gilbert-Syndrom muss die Dosis reduziert oder das Dosisintervall verlängert werden.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis reduziert werden:

Glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10-50 ml/min	500 mg alle 6 h
< 10 ml/min	500 mg alle 8 h

Ältere
Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht
Diese Formulierung eignet sich nicht für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren bzw. einem Körpergewicht bis zu 50 kg, weil die Dosisstärke für diese Patientengruppe nicht geeignet ist. Für diese Patientengruppe stehen andere Stärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

Die Tagesgesamtdosis sollte in den folgenden Fällen 60 mg/kg/Tag (bis zu maximal 2 g/Tag) nicht überschreiten:

- leichte bis mäßige Leberfunktionsstörung, Gilbert-Syndrom (familiärer nicht-hämolytischer Ikterus)
- Dehydrierung
- chronische Mangelernährung
- chronischer Alkoholismus

Eine länger andauernde oder häufige Anwendung wird nicht empfohlen, eine längere Anwendung ohne medizinische Aufsicht kann schädlich sein.

Die Einnahme von Paracetamol mit Speisen und Getränken hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Propacetamol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die maximale Dosis darf nicht höher sein als:

- 60 mg/kg/Tag für Jugendliche und Erwachsene mit bis zu 50 kg Körpergewicht
- 3 g täglich für Jugendliche und Erwachsene mit mehr als 50 kg Körpergewicht.

Die empfohlene Dosierung darf nicht überschritten werden.

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

Bei Jugendlichen, die mit 60 mg/kg Paracetamol täglich behandelt werden, ist die Kombination mit einem anderen Antipyretikum nicht gerechtfertigt, außer bei fehlender Wirksamkeit.

Paracetamol sollte unter folgenden Umständen nur mit besonderer Vorsicht verabreicht werden:

- hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung einschl. Gilbert-Syndrom (familiärer nicht-hämolytischer Ikterus)
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, welche die Leberfunktion beeinträchtigen
- akute Hepatitis
- chronischer Alkoholmissbrauch
- mäßige und schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min [siehe Abschnitt 4.2])
- Dehydrierung
- chronische Fehlernährung (geringe Reserven an hepatischem Gluthation)
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- hämolytische Anämie

Bei Patienten mit verminderter Glutathionreserve, wie sie bei Patienten mit Mangelernährung, Sepsis, Lebererkrankung, Nierenerkrankung oder Alkoholmissbrauch beobachtet wurde, kann die Einnahme von Paracetamol das Risiko einer metabolischen Azidose oder eines Leberversagens erhöhen (siehe Abschnitt 4.9).

Ein Arzt muss konsultiert werden, wenn

- hohes Fieber auftritt
- Anzeichen einer Sekundärinfektion auftreten
- Fieber mehr als drei Tage anhält
- Schmerzen länger als 5 Tage anhalten.

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

Wenn Analgetika über einen längeren Zeitraum (> 3 Monate) alle zwei Tage oder häufiger angewendet werden, können Kopfschmerzen auftreten bzw. sich verschlimmern. Durch übermäßigen Gebrauch von Analgetika verursachte Kopfschmerzen (medikamenteninduzierte Kopfschmerzen) sollten nicht mit erhöhten Dosen des Arzneimittels behandelt werden. In solchen Fällen sollte die Anwendung von Analgetika in Absprache mit einem Arzt beendet werden.

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 dosierten, nicht bestimmungsgemäßen 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 Gefahr einer Überdosierung ist bei Patienten mit einer nicht-zirrhotischen alkoholischen Lebererkrankung größer. Bei chronischem Alkoholismus ist Vorsicht geboten. Die tägliche Dosis sollte 2 Gramm nicht überschreiten.
Während der Behandlung mit Paracetamol sollte auf Alkohol verzichtet werden.
Bei Patienten mit Alkoholmissbrauch muss die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine langfristige oder häufige Anwendung wird nicht empfohlen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, keine anderen paracetamolhaltigen Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

Die Einnahme von mehreren Tagesdosen auf einmal kann zu einem schweren Leberschaden führen; in solchen Fällen tritt keine Bewusstlosigkeit ein. Allerdings sollte im Falle einer Überdosierung sofort ärztlicher Rat eingeholt werden, auch wenn der Patient sich wohl fühlt, weil das Risiko eines irreversiblen Leberschadens besteht (siehe Abschnitt 4.9).
Die langfristige Anwendung kann Schäden verursachen und sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Vorsicht ist geboten bei asthmatischen Patienten, die empfindlich auf Acetylsalicylsäure reagieren, weil leichte Bronchospasmen auf Paracetamol (Kreuzreaktion) bei weniger als 5 % der getesteten Patienten berichtet wurde.

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.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel 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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, insbesondere von Warfarin. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Blutungsneigung.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Ethanol potenziert die Toxizität von Paracetamol, möglicherweise durch die Induktion der hepatischen Produktion leberschädlicher Paracetamol-Metaboliten.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Paracetamol
Paracetamol wird in der Leber durch die Konjugationsenzyme UGT1A1, SULT1A1 sowie NAT und in begrenztem Maß durch Cytochrom P450 (CYP) 2E1 und 2D6 (etwa 5 %) verstoffwechselt. Paracetamol könnte daher mit anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung treten, die dieselben Stoffwechselwege nutzen oder die in der Lage sind, diese Stoffwechselwege zu hemmen oder zu induzieren.
Bei der Verwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren, wie Rifampicin, Barbiturate, trizyklische Antidepressiva und Johanniskraut, kann eine Überdosierung von Paracetamol aufgrund der verstärkten und beschleunigten Bildung toxischer Metaboliten schwerwiegender sein.

Rifampicin und einige Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Primidon) vermindern nachweislich die AUC von Paracetamol im Plasma um 60 % und können aufgrund einer verstärkten und beschleunigten Bildung von toxischen Metaboliten die Hepatotoxizität einer Paracetamol-Überdosierung verschlimmern. Bei gleichzeitiger Einnahme mit enzyminduzierenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.9).

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 Paracetamol-Dosis verringert werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid oder Domperidon, bewirkt eine Beschleunigung der Resorption und des Wirkungseintritts von Paracetamol.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Resorption und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Isoniazid reduziert die Clearance von Paracetamol, mit einer möglichen Verstärkung der Wirkung des Paracetamols und/oder der Toxizität, durch die Hemmung (Inhibition) des Metabolismus in der Leber.

Salicylamid kann die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol verlängern.

Cholestyramin verringert die Resorption von Paracetamol und sollte daher nicht innerhalb von einer Stunde nach der Einnahme von Paracetamol angewendet werden.

Wirkung von Paracetamol auf andere Arzneimittel
Durch eine mögliche Induktion des Metabolismus in der Leber kann Paracetamol die Bioverfügbarkeit von Lamotrigin reduzieren, mit einer möglichen Reduzierung der Wirksamkeit.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie und die Hepatotoxizität verstärkt, wahrscheinlich aufgrund eines reduzierten Metabolismus von Zidovudin durch kompetitive Hemmung der Konjugation. Dieses Arzneimittel sollte daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

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).

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen
Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäure-Bestimmung, mittels Phosphorwolframsäure, und die Blutzuckerspiegel-Bestimmung mittels Glukoseoxidase-Peroxidase beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eine große Menge an Daten, die bei Schwangeren erhoben wurden, zeigten weder Fehlbildungen noch Feto-/Neonataltoxizität. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, darf während der Schwangerschaft Paracetamol eingenommen werden, aber es sollte in der geringsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum und so selten wie möglich eingenommen werden.

Stillzeit

Paracetamol geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. In therapeutischen Dosen sind jedoch keine nachteiligen Folgen für den Säugling zu erwarten. Paracetamol kann während der Stillzeit eingenommen werden, sofern die empfohlene Dosierung nicht überschritten wird. Bei langfristiger Anwendung ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Paracetamol sind keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität bekannt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung der Nebenwirkungshäufigkeiten wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	*≥ 1/10*
Häufig	*≥ 1/100 bis < 1/10*
Gelegentlich	*≥ 1/1.000 bis < 1/100*
Selten	*≥ 1/10.000 bis < 1/1.000*
Sehr selten	*< 1/10.000*
Nicht bekannt	*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Agranulozytose (nach langfristiger Anwendung), Thrombozytopenie, Leukopenie, thrombozytopenische Purpura

Sehr selten: Panzytopenie

Nicht bekannt: hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergien (außer Angioödem)

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwitzen, Übelkeit, Hypotonie, Schock, Anaphylaxie), die einen Behandlungsabbruch nötig machen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depression (NOS), Konfusion, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Tremor (NOS), Kopfschmerzen (NOS)

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen

Herzerkrankungen

Selten: Ödem

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Bronchospasmus bei Patienten, die empfindlich auf Aspirin und andere NSAR reagieren (Analgetika-Asthma)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Blutungen (NOS), Bauchschmerzen (NOS), Durchfall (NOS), Übelkeit, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:	Anstieg der Lebertransaminasen, Leberfunktionsstörungen, Leberversagen, Gelbsucht, Lebernekrose
Sehr selten:	Hepatotoxizität

Bereits die Anwendung von 7,5 g Paracetamol kann zu Leberschäden führen (bei Kindern: mehr als 140 mg/kg Körpergewicht).
Bei Erwachsenen wurde nach langfristiger Anwendung von 3-4 Gramm Paracetamol pro Tag über Leberschäden berichtet (siehe Abschnitt 4.9).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Selten:	Pruritus, Hautausschlag, Schwitzen, Purpura, Urtikaria
Sehr selten:	Exanthem, schwere Hautreaktionen
Nicht bekannt:	Akutes Generalisiertes Pustulöses Exanthem [AGEP], Toxische Epidermale Nekrolyse [TEN], Arzneimittelinduzierte Dermatose, Johnson-Syndrom [SJS], Erythema multiforme

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten:	sterile Pyurie (trüber Urin) und renale Nebenwirkungen (z. B. Nierenversagen, Hämaturie, Anurie, interstitielle Nephritis)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten:	Schwindelgefühle (ausgenommen Vertigo), Unwohlsein, Fieber, Sedierung

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Selten:	Überdosierung und Vergiftung

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 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 anzuzeigen über:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments)
der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Bei Paracetamol besteht ein Intoxikationsrisiko insbesondere bei älteren Patienten, kleinen Kindern, Patienten mit Lebererkrankungen, bei chronischem Alkoholmissbrauch und bei Personen mit Neigung zu Glutathionmangel (z. B. bei chronischer Fehlernährung, cystischer Fibrose, HIV-Infektion, Kachexie). Eine Überdosierung kann tödlich sein. Siehe Abschnitt 5.2.
Bei Erwachsenen oder Kindern, die einmalig 140 mg/kg oder mehr Paracetamol eingenommen haben, sind Leberschäden möglich. Bei Patienten mit Risikofaktoren – wie z. B. Patienten mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, Fehlernährung, Anwendung von enzyminduzierenden Wirkstoffen (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut) – kann bereits bei der einmaligen Einnahme von 100 mg/kg oder mehr Paracetamol ein Leberschaden eintreten. Nach langfristiger Anwendung von 3-4 Gramm Paracetamol pro Tag wurde über Leberschäden berichtet.

Symptome
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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei Einnahme von Paracetamol ab 140 mg/kg oder bei Einnahme von 100 mg/kg bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren ist eine sofortige Hospitalisierung erforderlich, auch wenn keine Symptome einer Überdosierung vorliegen.
Weitere Maßnahmen sollten entsprechend den üblichen Richtlinien zum Umgang mit Überdosierungen erfolgen.
Nach einer Überdosierung sollte vor Beginn der Behandlung so schnell wie möglich eine Blutprobe entnommen werden, um den Paracetamolspiegel zu bestimmen. Die Paracetamolkonzentration im Blut ist ab 4 Stunden nach der Exposition ein Indikator für den Grad der Intoxikation. Vor diesem Zeitpunkt sind Blutproben nur zur Bestätigung der Exposition hilfreich. Im Falle einer Überdosierung, die möglicherweise zu einer schwerwiegenden Intoxikation führt, kann eine Therapie zur Verringerung der Resorption durchgeführt werden: Magenspülung, wenn möglich innerhalb einer Stunde nach der Einnahme, und Verabreichung von Aktivkohle. Die Behandlung umfasst die Verabreichung des Antidots N-Acetylcystein (NAC), intravenös oder oral (keine Aktivkohle verabreichen!), wenn möglich vor der 6.-8. Stunde nach der Einnahme. NAC kann jedoch auch noch bis zu 36 Stunden nach der Einnahme die Prognose verbessern, wenn die Paracetamolkonzentration noch nachweisbar ist. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch. Im Falle einer Überempfindlichkeit gegen NAC kann die Verabreichung von DL-Methionin in Betracht gezogen werden.
Zu Beginn der Behandlung sollten Lebertests durchgeführt werden, die alle 24 Stunden zu wiederholen sind. In den meisten Fällen normalisieren sich die Lebertransaminasen innerhalb weniger Wochen bei vollständiger Wiederherstellung der Leberfunktion. In sehr seltenen Fällen kann jedoch eine Lebertransplantation angezeigt sein.
Die Serumkonzentration von Paracetamol kann durch Dialyse gesenkt werden.

Die Anwendung von Acetylcystein ist auch bei der Behandlung von Paracetamol-induzierter metabolischer Azidose vorteilhaft.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika; Anilide, ATC-Code: N02BE01

Paracetamol hat sowohl analgetische als auch antipyretische Wirkung. Es hat jedoch keine antiinflammatorische Wirkung. Der Mechanismus der analgetischen Wirkung ist nicht vollständig aufgeklärt. Die Wirkung scheint auf der Hemmung des Enzyms Prostaglandinsynthetase zu beruhen, was jedoch das Fehlen einer entzündungshemmenden Wirkung nicht erklären kann. Möglicherweise spielt auch die Verteilung von Paracetamol im Körper und damit der Ort, an dem die Hemmung der Prostaglandinsynthetase stattfindet, eine Rolle.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30 Minuten bis 2 Stunden erreicht, je nach Formulierung und Ernährungszustand (Paracetamol kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden). Die mittlere Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beläuft sich aufgrund des First-Pass-Effekts in der Leber auf ungefähr 80 %, unabhängig von der Dosis.

Verteilung
Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen sind vergleichbar. Das Verteilungsvolumen von Paracetamol beträgt etwa 1 l/kg Körpergewicht. In therapeutischen Dosen ist die Proteinbindung vernachlässigbar.

Biotransformation
Die Metabolisierung stellt praktisch den einzigen Weg der Ausscheidung von Paracetamol dar. Bei Erwachsenen wird Paracetamol in der Leber durch Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 mit Glucuronsäure (etwa 60 %), durch Sulfotransferase (SULT) 1A1 mit Sulfat (etwa 35 %) und durch N-Acetylcysteintransferase (NAT) mit Cystein (etwa 3 %) konjugiert. Ein kleiner Teil (etwa 5 %) des Paracetamols wird im Körper mit Hilfe von Cytochrom P450 (CYP) 2E1 und 2D6 in einen hochreaktiven Metaboliten (N-Acetyl-p-Benzochinonimin) umgewandelt, der normalerweise durch Konjugation mit Glutathion über die Glutathion-S-Transferase (GST) rasch entgiftet wird. Eine Überdosierung kann die Glutathion-Speicher entleeren und zu akuten Leberschäden führen.

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 liegt bei gesunden Freiwilligen im Bereich von 1 bis 4 Stunden; der Mittelwert beträgt 2,3 Stunden. Die Gesamtkörper-Clearance beläuft sich auf 5 ml/min/kg Körpergewicht. Die renale Clearance von Paracetamol beträgt etwa 10 ml/min.

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Nierenerkrankung wurde keine Veränderung der Kinetik von Paracetamol festgestellt.
Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.
Bei unzureichender Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit Lebererkrankung wurde keine Veränderung der Kinetik festgestellt, außer bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung. Bei eingeschränkter Leberfunktion nimmt die Gesamtkörper-Clearance ab, was darauf hindeutet, dass die metabolische Clearance ungefähr der Gesamtkörper-Clearance entspricht. Bei Patienten mit unzureichender Leberfunktion (Leberinsuffizienz) oder Gilbert-Syndrom sollte die Dosis reduziert oder das Verabreichungsintervall verlängert werden.

Andere besondere Patientengruppen
Bei Patienten mit Schilddrüsen- und gastrointestinalen Erkrankungen wurde keine Veränderung der Kinetik festgestellt.

Ältere Patienten
Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.
Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Paracetamol.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Maisstärke, Talkum, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige PVC/Alu-Pergamin-Blisterpackung

Packungsgröße: 10 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Deutschland:
81886.00.00

Luxemburg:
2011110057

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. August 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten* wurde im Jahr 2009 eine Bioverfügbarkeits-studie an 42 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Paracetamol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg* bzw. Referenzpräparat:

	Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten (MW ± SD)	**Referenzpräparat** (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	17,29 ± 4,36	18,75 ± 5,94
t_{max} [h]	0,79 ± 0,33	0,94 ± 0,70
AUC_t [h x µg/ml]	60,50 ± 18,88	61,58 ± 20,01

C_{max} Maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC_t Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

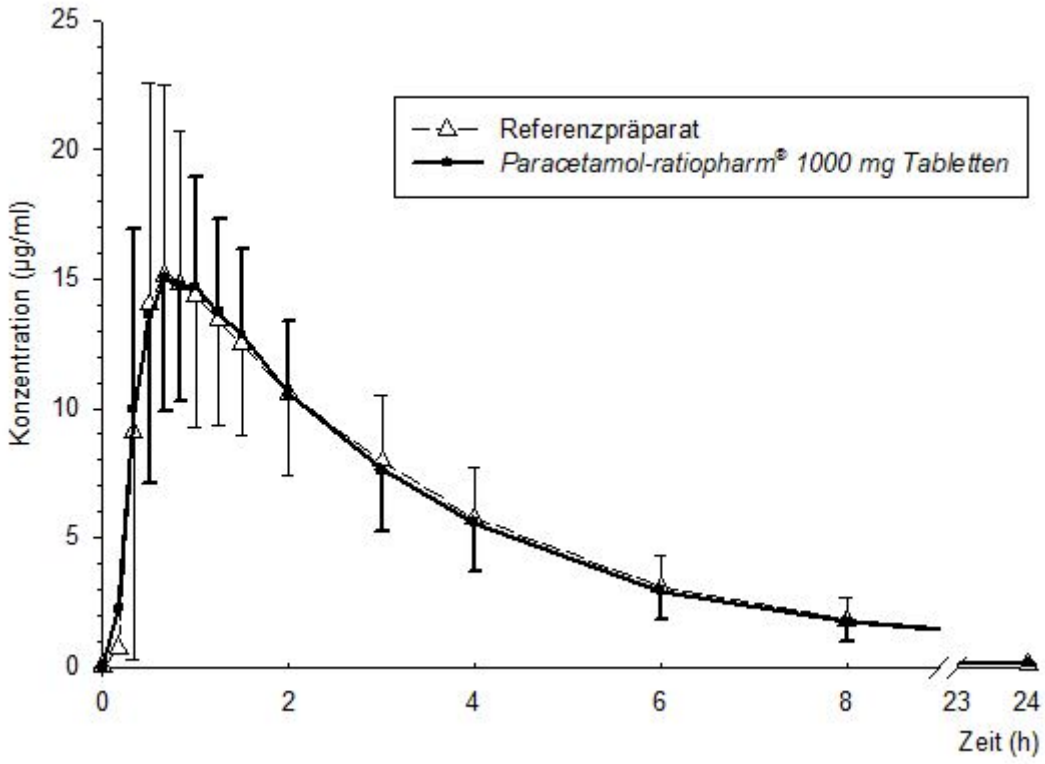


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Paracetamol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt **98,2 %** (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC_t, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.