

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Titretta® Zäpfchen 1000/60

1000 mg/60 mg

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Zäpfchen enthält 1000 mg Paracetamol und 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (im Folgenden Codein genannt).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 20 mg (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suppositorium (Zäpfchen)

Weiß bis gelblich-weiß, torpedoförmige Zäpfchen

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Titretta Zäpfchen 1000/60 sind indiziert für Patienten ab 12 Jahren (ab 66 kg) zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z. B. Paracetamol oder Ibuprofen (alleine) nicht gelindert werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Paracetamol und Codein sollten in der niedrigsten wirksamen Dosis für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden. Diese Dosis kann bis zu viermal täglich mit mindestens 6-stündigem Abstand eingenommen werden. Die maximale tägliche Dosis von Codein darf 240 mg nicht überschreiten. Die maximale tägliche Dosis für Paracetamol darf 60 mg/kg bzw. 4000 mg nicht überschreiten.

#### Erwachsene und Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren (ab 66 kg)

Die empfohlene Dosis für Erwachsene sowie Kinder im Alter von 12 Jahren und älter (ab 66 kg) sollte 1 Zäpfchen alle 6 Stunden, falls erforderlich bis zu einer Maximaldosis von 4 Zäpfchen bzw. 4000 mg Paracetamol plus 240 mg Codein pro Tag, betragen.

Die Codein-Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (0,5 – 1 mg/kg).

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis. Bezogen auf den Paracetamol-Anteil der fixen Kombination dürfen 60 mg/kg Körpergewicht bzw. 4000 mg als Tagesgesamt-dosis nicht überschritten werden.

Die maximale tägliche Paracetamol-Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht sollte auf ein Maximum von 2000 mg/Tag begrenzt werden bei:

- chronischem Alkoholismus
- Dehydratation
- chronischer Unterernährung

#### Kinder im Alter von unter 12 Jahren

Codein darf bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren wegen des Risikos einer Opioidvergiftung aufgrund der variablen und unvorhersehbaren Verstoffwechslung von Codein zu Morphin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sowie Gilbert-Meulengracht-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden. Eine tägliche Dosis von 2000 mg Paracetamol sollte nicht überschritten werden.

#### Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz

Dieses Arzneimittel ist für Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geeignet, wenn eine reduzierte Dosis erforderlich ist (d. h. bei glomerulärer Filtrationsrate  $\leq$  50 ml/min). Geeignete Darreichungsformen (mit höchstens 500 mg Paracetamol) sind verfügbar.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss. Bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion kann außer einer Verlängerung des Dosierungsintervalls auch eine Verminderung der Dosis, d. h. ein Wechsel auf ein Arzneimittel mit geringerer Wirkstärke, erforderlich werden.

#### Art der Anwendung

Die Zäpfchen werden rektal angewendet.

#### Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Titretta Zäpfchen 1000/60 sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen, sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Codein nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Behandlungsdauer

Die maximale Anwendungsdauer sollte auf drei Tage begrenzt sein. Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein und den Patienten/Betreuungspersonen sollte geraten werden, einen Arzt um Rat zu fragen, wenn keine wirksame Schmerzlinderung erreicht wird.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ateminsuffizienz
- Pneumonie
- akuter Asthmaanfall
- nahende Geburt
- drohende Frühgeburt
- Kinder unter 12 Jahren bzw. Anwender unter 66 kg
- alle Kinder und Jugendliche (0 – 18 Jahre), die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms unterziehen müssen, aufgrund eines erhöhten Risikos zur Ausbildung von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Titretta Zäpfchen 1000/60 sollten in folgenden Fällen nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Zustände mit erhöhtem Hirndruck
- gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern
- chronisch obstruktive Atemwegserkrankung

Titretta Zäpfchen 1000/60 sollten in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden

- hepatozelluläre Insuffizienz
- Gilbert-Meulengracht-Syndrom
- chronischer Alkoholmissbrauch
- Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus)
- hämolytische Anämie
- Glutathion-Mangel
- Dehydratation
- chronische Unterernährung
- ältere Patienten

Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle nach Erhöhung der Codeindosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder Überprüfung der Behandlung kann erforderlich sein.

#### **Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)**

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Titretta Zäpfchen 1000/60 können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist

bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Titretta Zäpfchen 1000/60 und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Eine Weitergabe der für den persönlichen Gebrauch verschriebenen Arzneimittel an Dritte ist nicht zu verantworten.

### Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (wie z. B. trizyklische Antidepressiva, Hypnotika oder Antipsychotika) kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Titretta Zäpfchen 1000/60 zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

### CYP2D6-Metabolismus

Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu Morphin, seinem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wenn bei einem Patienten ein Mangel an diesem Enzym besteht oder er dieses gar nicht besitzt, wird eine adäquate analgetische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 % der kaukasischen Bevölkerung diesen Mangel aufweisen. Wenn der Patient jedoch ein extensiver oder ultraschneller Metabolisierer ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass er selbst bei üblicherweise verschriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickelt. Diese Patienten wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was höhere als die zu erwartenden Morphin-Plasmaspiegel zur Folge hat.

Allgemeine Symptome einer Opioidvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen kann dies auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression beinhalten, was lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen tödlich sein kann.

Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind im Folgenden zusammengefasst:

Bevölkerungsgruppe	Prävalenz %
Afrikaner/Äthiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % bis 6,5 %
Asiaten	1,2 % bis 2 %
Kaukasier	3,6 % bis 6,5 %
Griechen	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

### Postoperative Anwendung bei Kindern

Es gibt Berichte in der veröffentlichten Literatur, dass Codein, das postoperativ bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe angewendet wurde, zu seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, geführt hat (siehe auch Abschnitt 4.3). Alle Kinder erhielten Dosen von Codein, die innerhalb des angemessenen Dosierungsbereichs lagen; es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Kinder entweder ultraschnelle oder extensive Metabolisierer bezüglich ihrer Fähigkeit zur Metabolisierung von Codein zu Morphin waren.

### Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich durch neuromuskuläre Störungen, schwere Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungenin-

fektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe. Diese Faktoren können die Symptome einer Morphinvergiftung verschlimmern.

#### **Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA)**

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.

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Codein kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Codein/Paracetamol bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung von Patienten nach einer Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphinkter Oddi können herzfarktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis, das bedeutet auch die einmalige Anwendung der Tagesgesamtdosis, kann zu schweren Leberschäden führen. In solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

#### **Sonstige Hinweise**

Zu Beginn der Behandlung sollte die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für Kinder, ältere Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Atemfunktionsstörungen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Anwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte dieses Arzneimittel nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. In solchen Fällen darf ohne eine ärztliche Beratung keine weitere Anwendung des Schmerzmittels erfolgen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiederverwendung von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

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

Es gibt Einzelfallberichte über Rektalstenosen im Zusammenhang mit der chronischen und hochdosierten Anwendung von Paracetamol- bzw. Codein-haltigen Suppositorien.

Bei der Anwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 kann es wegen des Hilfsstoffs Hartfett bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit solcher Kondome kommen.

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

#### **Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen**

##### Monoaminoxidase-Hemmer

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin oder Moclobemid, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkung und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Dieses Arzneimittel darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

#### **Gleichzeitige Anwendung erfordert Vorsichtsmaßnahmen**

##### Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (wie z. B. trizyklische Antidepressiva, Hypnotika oder Antipsychotika) erhöht das Risiko von Sedierung, Atemde-

pression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 und Antihistaminika (wie zum Beispiel Promethazin, Meclozin), Antihypertonika und anderen Analgetika kann die sedierende und atemdepressive Wirkung ebenfalls verstärkt werden.

#### Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin)

Die gleichzeitige Anwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 mit Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

#### Induktoren von Leberenzymen/hepatotoxische Substanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung solcher Arzneimittel, 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 (siehe auch Abschnitt 4.9).

#### Zidovudin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.

#### Flucloxacillin

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).

#### Antikoagulanzen

Die wiederholte Anwendung von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzen, insbesondere Warfarin. Daher sollte die langfristige Anwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungstendenz.

#### Probenecid

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.

#### Colestyramin

Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

#### Alkohol

Alkohol ist bei der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (überadditive Wirkung der Einzelkomponenten). Die sedierende und atemdepressive Wirkung kann verstärkt werden. Bei Alkoholmissbrauch können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden.

#### Partielle Opioidagonisten/-antagonisten

Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten, wie z. B. Buprenorphin, Pentazocin, ist eine Wirkungsabschwächung von Codein möglich.

#### Cytochrom-P-450-Inhibitoren

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Titretta Zäpfchen 1000/60 verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

### **Auswirkungen auf Laborwerte**

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildung des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein vor.

Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf.

Titretta Zäpfchen 1000/60 dürfen daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate, nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Anwendung von Codein kann sich eine Opioid-Abhängigkeit des Feten entwickeln. Berichte über Entzugssymptome bei Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

#### Stillzeit

Codein darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Paracetamol und Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein und es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen und in sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.

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

Das im Arzneimittel enthaltene Codein kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern, so dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen, sowie das Ausüben gefährdeter Tätigkeiten, beeinträchtigt wird.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1 000 bis < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10 000
<i>Nicht bekannt:</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Selten:* allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie

*Sehr selten:* Veränderungen des Blutbildes, wie Agranulozytose, Panzytopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Sehr selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zu einem anaphylaktischen Schock

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Nicht bekannt:* Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr häufig:* Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen

*Häufig:* leichte Schläfrigkeit

*Gelegentlich:* Schlafstörungen

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

*Gelegentlich:* Tinnitus

#### Gefäßerkrankungen

*Häufig:* Blutdruckabfall und Synkopen bei Anwendung hoher Dosen

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Gelegentlich:* Kurzatmigkeit

*Sehr selten:* Bronchospasmus bei prädisponierten Personen (Analgetika-Asthma)

Lungenödem (bei hohen Dosen, insbesondere bei vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen (initial), Obstipation

*Gelegentlich:* Mundtrockenheit

*Nicht bekannt:* Pankreatitis

### Leber- und Gallenerkrankungen

*Selten:* Anstieg der leberspezifischen Laborwerte (Anstieg der Lebertransaminasen)

*Nicht bekannt:* Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

*Gelegentlich:* Pruritus, Hautrötungen, allergische Exantheme, Urtikaria

*Selten:* Fälle von schweren Hautreaktionen, auch allergisch bedingt, z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem

### 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.

### Hinweise

Der Patient ist anzuhalten, bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, insbesondere bei einer allergischen Schockreaktion, das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

(3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Sehleistung verschlechtert sein. Ebenfalls können Atemdepression und Euphorie auftreten.

#### Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Titretta Zäpfchen 1000/60 kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

### Fixe Kombination

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch die fixe Kombination Umfang und Art der Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen verstärkt oder im Spektrum erweitert werden.

### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Titretta Zäpfchen 1000/60 können Symptome einer Intoxikation auftreten, die den Symptomen einer Intoxikation mit den Einzelsubstanzen entsprechen.

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.

### Symptome

In der Regel treten Symptome einer Überdosierung mit Paracetamol innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, 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 mehr als 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.

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression. Weiterhin können Somnolenz bis zu Stupor und Koma sowie Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalten, mitunter auch Bradykardie und Blutdruckabfall auftreten. Gele-

gentlich treten, vor allem bei Kindern, Krämpfe auf. Diese Symptome können durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln verstärkt werden.

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur erhöhen.

#### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

- Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. Acetylcystein, sinnvoll. Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Anwendung.
- Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden.
- Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.
- Eine Aufhebung der Codein-Wirkung bei manifester Atemdepression ist durch Opiat-Antagonisten, wie z. B. Naloxon, möglich. Nach deren Verabreichung ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da die Wirkdauer der Opiatantagonisten kürzer ist als die des Codeins, sodass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

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: Analgetika, Opiode in Kombination mit nichtopioiden Analgetika; ATC-Code: N02AJ06

Der analgetische und antipyretische Wirkmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. 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.

Codein ist ein zentral wirksames, schwaches Analgetikum. Codein entfaltet seine Wirkung über  $\mu$ -Opioidrezeptoren, obwohl Codein eine schwache Affinität zu diesen Rezeptoren aufweist, und seine analgetische Wirkung beruht auf der Umwandlung zu Morphin. Codein hat sich, insbesondere in Kombination mit anderen Analgetika wie z. B. Paracetamol, bei akuten nozizeptiven Schmerzen als wirkungsvoll erwiesen.

Die Kombination von Paracetamol und Codein ist in klinischen Studien mit unterschiedlichen Analgetika und Placebo verglichen worden. Die fixe Kombination war Placebo in allen Fällen statistisch signifikant überlegen. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass die analgetische Wirksamkeit der Kombination auch bei einer Steigerung der Dosis der einzelnen Arzneistoffe der analgetischen Wirksamkeit der Einzelstoffe unter der Voraussetzung vertretbarer Risiken überlegen ist.

### 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 bis 88 % resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden 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 oder Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über das Cytochrom P 450-System (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 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 bis 6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

##### Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

## Codein

### Resorption

Codein wird nach rektaler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 60 %, die relative Bioverfügbarkeit ca. 90 % (Suppositorien gegenüber Tabletten). Codein unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Effekt (5 bis 20 %).

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung liegt unter 10 %. Codein durchdringt die Plazentaschranke und geht in den fetalen Kreislauf über. In der Muttermilch werden nach hohen Codeindosen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

### Biotransformation

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber (große interindividuelle Unterschiede). Hauptmetaboliten sind Morphin, Norcodein sowie Morphin- und Codeinkonjugate wobei die Konjugatkonzentration wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von 3 bis 5 Stunden verlängert sich bei Niereninsuffizienz auf 9 bis 18 Stunden und ist auch im Alter verlängert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, etwa 10 % Codein werden unverändert ausgeschieden.

Paracetamol und Codein zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, etwa gleiche Wirkdauer, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Paracetamol

#### Akute und chronische Toxizität

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 Wirkmechanismus 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 Anwendung Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen angewendet werden.

#### Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

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.

#### Reproduktionstoxizität

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.

### Codein

#### Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein Tumor erzeugendes Potenzial von Codein. Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett  
(3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Zäpfchen sind verpackt in weißer, einseitig schwarz bedruckter, PE-beschichteter PVC-Folie.

Originalpackung mit 10 Zäpfchen (N1)

Originalpackung mit 30 Zäpfchen (N2)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Deutschland

Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)

Fax: (030) 6707 - 2120

www.berlin-chemie.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

18905.00.01

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

31.07.1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

22.12.2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig