ESTEVE

Migränerton® Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Migränerton® Hartkapseln

500 mg Paracetamol, 5 mg Metoclopramid-hydrochlorid-Monohydrat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Paracetamol, Metoclopramid-hydrochlorid-Monohydrat

1 Hartkapsel Migränerton® enthält: 500 mg Paracetamol, 5 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Oberteil hellgrün, Unterteil beige, mit Aufdruck MIG auf einem Kapselteil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Migränerton® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren (43 kg).

Behandlung von Kopfschmerzen mit Schwindel, Übelkeit und Erbrechen bei Migräneanfall.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene bei den ersten Anzeichen der Migräne 1mal 2 Hartkapseln ein,

Jugendliche (ab 14 Jahre; ab 43 kg)
1 – 2 Hartkapseln.

Bei Bedarf kann diese Dosis in 4-stündigem Abstand erneut eingenommen werden, jedoch sollen nicht mehr als 6 Hartkapseln pro Tag (24 Stunden) ohne ausdrückliche ärztliche Verordnung eingenommen werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis der Funktionsstörung anzupassen.

(Die folgenden Angaben gelten für Erwachsene.)

Kreatininclearance bis 10 ml/min: 1mal täglich 10 mg Metoclopramid.

Kreatininclearance 11 bis 60 ml/min: 1mal täglich 10 mg Metoclopramid und 1mal täglich 5 mg Metoclopramid.

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

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Aszites (Bauchwassersucht) sollte wegen der verlängerten Eliminationshalbwertzeit die Dosis auf die Hälfte reduziert werden.

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

Art der Anwendung

Migränerton® wird bei den ersten Anzeichen eines Migräneanfalls unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Anwendung ist auf 3 Tage zu beschränken. In jedem Fall ist der Arzt vor einer längeren Anwendung über diesen Zeitraum hinaus zu befragen.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

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

Ältere Patienten
Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Migränerton® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Lactose oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Phäochromozytom,
- mechanischem Darmverschluss,
- Darmdurchbruch und Blutungen im Magen-Darm-Bereich,
- prolaktinabhängigen Tumoren,
- Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidal-motorischen Störungen,
- 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.

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

- Hepatozelluläre Insuffizienz
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Migränerton® nicht einnehmen.

Dystonisch-dyskinetische Bewegungsstörungen treten unter der Einnahme von Metoclopramid häufiger bei Patienten unter 30 Jahren auf.

Parkinsonismus tritt bei älteren Patienten häufiger auf.

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 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Migränerton® kann die Resorption von anderen Stoffen verändern, z. B. die von Digoxin und Cimetidin vermindern, die von Levodopa, Paracetamol, verschiedenen Antibiotika (belegt für Tetracyclin, Pivampicillin), Lithium und Alkohol beschleunigen bzw. erhöhen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Migränerton® und Lithium können erhöhte Lithiumplasmaspiegel auftreten.

Anticholinergika können die Wirkung von Migränerton® vermindern.

Migränerton® kann die Wirkung von sedierenden (beruhigenden) Medikamenten verstärken.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern kann es ebenfalls zu verstärktem Auftreten von extrapyramidalen Symptomen bis hin zu einem Serotonin-Syndrom kommen.

Die Wirkung von Succinylcholin kann durch Migränerton® verlängert 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 gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen sowie bei potentiell hepatotoxischen Substanzen geboten, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin (siehe auch Abschnitt 4.9). Gleiches gilt bei Alkoholmissbrauch.

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

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

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 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

Migränerton® sollte während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen. Im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft soll Migränerton® nur bei strenger Indikationsstellung eingenommen werden.

Zusätzliche Hinweise zu Paracetamol:

Schwangerschaft

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Stillzeit

Nach der oralen Anwendung wird Paracetamol in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Bislang sind keine unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen während des Stillens bekannt. Paracetamol kann in der Stillzeit in therapeutischen Dosen verabreicht werden.

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 beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und sedierenden Medikamenten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden 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).

Unter der Anwendung von Metoclopramid können Durchfall, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Angst und Ruhelosigkeit auftreten.

Gelegentlich kann es zu Hautausschlag kommen.

Das Auftreten von Depressionen und einer Methämoglobinämie wurde sehr selten unter der Anwendung von Metoclopramid beobachtet.

Sehr selten wird, vorwiegend bei Kindern, ein dyskinetisches Syndrom beobachtet (unwillkürliche krampfartige Bewegungen, besonders im Kopf-, Hals- und Schulterbereich). Diese Nebenwirkung äußert sich z. B. als Blickstarre nach oben oder zur Seite, Verkrampfung der Gesichts- oder der Kaumuskulatur, Vorstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlund- und Zungenmuskulatur, Schiefhaltung oder Verdrehung des Kopfes und des Halses, Überstrecken der Wirbelsäule, Beugekrämpfe der Arme, selten Streckkrämpfe der Beine. Gegenmittel: Biperiden i. v.

Sehr selten wurden bei älteren Patienten nach Langzeitbehandlung Parkinsonismus (Tremor, Rigor, Akinese) und Spätdyskinesien beschrieben.

Sehr selten trat unter Metoclopramid-Einnahme ein malignes neuroleptisches Syndrom (charakteristische Zeichen: Fieber, Muskelstarre, Bewusstseins- und Blutdruckveränderungen) auf. Als Sofortmaßnahmen werden empfohlen: Absetzen von Migränerton®, Kühlung, Dantrolen und/oder Bromocriptin, ausreichende Flüssigkeitszufuhr.

Nach längerer Anwendung kann es zu einer Prolaktinerhöhung, Gynäkomastie, Galaktorrhoe oder Störungen der Regelblutung kommen; dann ist das Präparat abzusetzen.

Bei Jugendlichen und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, bei denen die Ausscheidung von Metoclopramid eingeschränkt ist, ist besonders auf Nebenwirkungen zu achten und bei deren Auftreten das Mittel sofort abzusetzen.

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen.

Selten kann es zu Hautrötungen, sehr selten zu allergischen Reaktionen mit Exanthemen kommen.

Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.

Sehr selten: Veränderung des Blutbildes (Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie).

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

Häufigkeit nicht bekannt: Vorübergehender Anstieg des Blutdrucks.

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): 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 von 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

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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 bestimmungsgemäßer, überhöhter Dosierung (= Überdosierung).

Metoclopramid

Symptome: Somnolenz, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Unruhesteigerung, Krämpfe, extrapyramidal-motorische Störungen, Störungen der Herz-Kreislauf-Funktion mit Bradykardie und Blutdruckanstieg bzw. -abfall.

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) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Metoclopramid

Antidote: Extrapyramidale Symptome klingen nach langsamer i. v.-Gabe von Biperiden ab.
Giftentfernung: Bei hohen Dosen evtl. Magenspülung, Kohle und Natriumsulfat.
Überwachung der Vitalfunktionen bis zum Abklingen der Symptome.

Paracetamol

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. 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: Procainamidderivat mit antiemetischen und Magen-Darm-Motilitäts-fördernden Eigenschaften und Anilinderivat.

Analgetikum/Antipyretikum

ATC-Code: N02BE51

Wirkmechanismus

Metoclopramid ist ein zentraler Dopamin-Antagonist. Ferner zeigt es eine peripher cholinerge Aktivität. Zwei Hauptwirkungen können unterschieden werden:

1. ein antiemetischer Effekt und
2. eine beschleunigte Magenentleerung und Dünndarmpassage.

Die antiemetische Wirkung wird über einen zentralen Angriffspunkt am Hirnstamm (Chemorezeptoren-Trigger-Zone des Brechzentrums), vermutlich durch eine Hemmung dopaminerger Neurone vermittelt. Die Motilitätssteigerung wird zum Teil ebenfalls von übergeordneten Zentren gesteuert, gleichzeitig spielt aber auch ein peripherer Wirkungsmechanismus über eine Aktivierung postganglionärer cholinerger Rezeptoren und möglicherweise eine Hemmung dopaminerger Rezeptoren des Magens und Dünndarms eine Rolle.

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

Bei länger dauernder 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.

Paracetamol
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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metoclopramid
Nach oraler Gabe schnelle Resorption, maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 30 – 120 Minuten. Systemische Verfügbarkeit variiert zwischen 60 und 80 %.
„First pass"-Metabolismus: große interindividuelle Variabilität.
Maximale Plasmakonzentration (Cmax): um 40 – 138 ng/ml nach 20 mg oral.
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (tmax):
ca. 1 Stunde nach 20 mg oral.
Eliminationshalbwertzeit: 2,6 – 4,6 Stunden.
Plasmaeiweißbindung: gering.
Verteilungsvolumen: 2,2 – 3,4 l/kg.

Metoclopramid passiert die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über. Es wird zum Teil unverändert (ca. 20 %), zum anderen Teil nach Metabolisierung in der Leber in Konjugation mit der Glucuron- oder Schwefelsäure über die Niere ausgeschieden.

Paracetamol
Resorption
Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.
Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 – 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 – 4 Stunden erreicht.

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

Biotransformation
Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom 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 Nieren-

funktionsstörungen, 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.

Für die gleichzeitige Verabreichung beider Substanzen spricht, dass

- häufig die Resorption von Arzneimitteln – insbesondere Paracetamol – bei Migränepatienten im Migräneanfall durch verminderte enterale Motilität herabgesetzt ist,
- diese Minderresorption durch Gabe von Metoclopramid wieder auf ein normales Maß geführt werden kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Metoclopramid
Die akute Toxizität wurde an verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Hund) geprüft. Das Vergiftungsbild entspricht den unter Punkt 4.9 „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“ aufgeführten Symptomen.

Bei subchronischer und chronischer Gabe von oralen und intravenösen Dosen zeigten sich bei allen Tieren übereinstimmende Vergiftungsbilder: bei Hund und Kaninchen verringerte Futteraufnahme, reduzierte Körpergewichtsentwicklung, Diarrhoe, 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 – 35 mg/kg; der tödliche Dosisbereich dürfte zwischen 35 – 115 mg/kg per os zu erwarten sein.

Die niedrigste toxische Dosis am Hund lag zwischen 6 – 18 mg/kg i. v., am Kaninchen zwischen 2 – 10 mg/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 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-Tumorgenese gefunden werden.

Reproduktionsstudien 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.

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.

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

Lactose, Copovidon, Talkum, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Farbstoffe: Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisenoxide und -hydroxide (E 172), schwarze Drucktinte: Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172), Propylenglycol, Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 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

Aluminium/PVC Blister

OP mit 20 Hartkapseln
OP mit 50 Hartkapseln
OP mit 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150 – 151
14199 Berlin
Tel.: +49 30 338427-0
E-Mail: info.germany@esteve.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

4858.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.04.1984/04.05.2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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