

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Contraneural® Paracetamol/Codein
500 mg/30 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe:

Paracetamol, Codeinphosphat-Hemihydrat
1 Tablette enthält 500 mg Paracetamol und
30 mg Codeinphosphat-Hemihydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette
Weiße, runde, biplane Tablette

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

Codein ist indiziert für Patienten ab 12 Jahren 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 mit Einzel- und Tagesgaben:

Erwachsene nehmen 1 bis 2 Tabletten Contraneural Paracetamol/Codein ein, wenn erforderlich bis zu 4-mal täglich (in der Regel im Abstand von 6 bis 8 Stunden).

Codein sollte 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.

Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren:

Die empfohlene Codein-Dosis für Kinder im Alter von 12 Jahren und älter sollte 1–2 Tabletten alle 6 Stunden, falls erforderlich bis zu einer Maximaldosis von 240 mg Codein pro Tag betragen. Die Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (0,5–1 mg/kg).

Kinder im Alter von unter 12 Jahren:

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

Siehe Tabelle

Art und Dauer der Anwendung

Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen. Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Die maximale Anwendungsdauer sollte auf drei Tage begrenzt sein. Wenn keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte den Patienten/Betreuungspersonen dazu geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.

Körpergewicht Alter	Einzelosis in Anzahl der Tabletten	max. Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
Kinder (ab 12 J.) und Erwachsene	1–2 Tabletten (entsprechend 500–1000 mg Paracetamol und 30–60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)	8 Tabletten (entsprechend 4000 mg Paracetamol und 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ateminsuffizienz
- Pneumonie
- akuter Asthmaanfall
- nahende Geburt
- drohende Frühgeburt
- Kinder unter 12 Jahren
- bei allen Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre), die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms unterziehen müssen, auf Grund eines erhöhten Risikos zur Ausbildung von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)
- bei Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- bei 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 eingenommene Medikamente kein Paracetamol enthalten.

Contraneural Paracetamol/Codein sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung.

Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls sind erforderlich bei:

- Leberfunktionsstörungen
- Chronischem Alkoholmissbrauch
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) und Dialysepatienten.

Wegen der genetischen Variabilität des CYP2D6 können selbst therapeutische Dosen von Codein zu einer verstärkten Bildung des aktiven Metaboliten Morphin mit den klinischen Zeichen einer Morphin-Vergiftung führen (siehe Abschnitt 4.9).

Daher sollte zu Beginn der Behandlung die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für 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 Einnahme/Verabreichung von Contraneural Paracetamol/Codein muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schweren Leberschäden führen.

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

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

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mit Schmerzmitteln vom Typ der Antiphlogistika/Antipyretika, 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. Diese Absetzungs-symptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

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

Codein als Bestandteil der fixen Kombination besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden. Bei vorher bestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen.

Codein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Missbrauch von Codein.

Codein-haltige Arzneimittel dürfen nur nach ärztlicher Verschreibung und unter ständiger ärztlicher Kontrolle eingenommen werden. Eine Weitergabe der für den persönlichen Gebrauch verschriebenen Arzneimittel an Dritte ist nicht zu verantworten.

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

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 Lungeninfektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe. Diese Faktoren können

die Symptome einer Morphinvergiftung verschlimmern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z.B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z.B. Promethazin, Meclozin), Antihypertonika, aber auch anderer Analgetika sowie Alkohol kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z.B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u.a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden.

Gleiches gilt für potenziell hepatotoxische Substanzen sowie für Alkoholmissbrauch.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z.B. Metoclopramid, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol beschleunigt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT oder Retrovir) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt.

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 verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Alkohol ist bei der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (additive Wirkung der Einzelkomponenten).

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.

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

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioid-agonisten/-antagonisten wie z.B. Buprenorphin, Pentacozin ist eine

Wirkungsabschwächung des Arzneimittels möglich.

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

Auswirkung auf Laborwerte

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Contraneural Paracetamol/Codein darf 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 Contraneural Paracetamol/Codein kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioid-Abhängigkeit des Fetus 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).

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

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen wie Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Leichte Kopfschmerzen	Leichte Schläfrigkeit			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Gefäßerkrankungen		Bei der Einnahme hoher Dosen kommt es häufig zu Blutdruckabfall, Synkopen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Kurzatmigkeit		Bronchospasmen (Analgetika-Asthma), Lungenödem (bei hohen Dosen, insbesondere bei vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen (initial), Obstipation		Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus, Hautrötungen, allergische Exantheme, Urticaria	Schwere Hautreaktionen, auch allergisch bedingt einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit				
Untersuchungen				Anstieg der leberspezifischen Laborwerte (Anstieg der Lebertransaminasen)	

die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen, sowie das Ausüben gefährlicher Tätigkeiten, beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

Cave:

Abhängigkeitsentwicklung bei längerer Anwendung höherer Dosen möglich.

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

Hinweis

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

Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten kann dosisabhängig Euphorie auftreten.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Contraneural Paracetamol/Codein können Symptome einer Intoxikation auftreten, die den Symptomen

einer Intoxikation mit den Einzelsubstanzen entsprechen.

Symptome der Intoxikation

In der Regel treten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, und Unterleibsschmerzen innerhalb von 24 Stunden auf. Nachfolgend kann es zu einem symptomfreien Intervall kommen.

Eine Überdosierung mit mehr als 6 g Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit mehr als 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt in der Regel zu Leberzellnekrosen.

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. Gelegentlich 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.

Therapie von Intoxikationen

Für die Behandlung einer Intoxikation mit Contraneural Paracetamol/Codein stehen als Antidote für Paracetamol SH-Gruppen-Donatoren (wie z.B. N-Acetylcystein) zur Verfügung, die intravenös verabreicht werden müssen.

Durch Hämodialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol gesenkt werden.

Eine Aufhebung der Codein-Wirkung bei manifester Atemdepression ist durch Opiat-Antagonisten, wie z.B. Naloxon, möglich.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Codeinhaltiges Analgetikum
ATC-Code: N02AA59

Paracetamol ist eine analgetisch und antipyretisch, jedoch sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt.

Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der zentralen als der peripheren Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Ferner kommt es zu einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Codein ist ein zentral wirksames schwaches Analgetikum. Codein entfaltet seine Wirkung über μ -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

Paracetamol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch (0,5–1,5 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen) und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Die Metabolisierung erfolgt überwiegend in der Leber durch direkte Konjugation mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über das Cytochrom P 450-System (hauptsäch-

lich CYP2E1) mit Bildung des toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise gebunden und ausgeschieden wird, dessen Konzentration jedoch im Falle einer massiven Intoxikation stark erhöht ist.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt renal. 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 Überdosierung 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 schwerer Niereninsuffizienz (Kreatin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Codein

Resorption

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber (große interindividuelle Unterschiede). Hauptmetaboliten sind Morphin, Norcodein sowie Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Elimination

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

Codein durchdringt die Plazentaschranke und geht in den fetalen Kreislauf über. In der Muttermilch werden nach hohen Codeindosen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

Paracetamol/Codein

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

Im Tierversuch 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 Verände-

rung 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 Fruchtschädigung.

Codein

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

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf einen Tumor erzeugenden Effekt von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.), vorverkleisterte Stärke (aus Mais).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern, um die Tabletten vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 20 Tabletten. Klinikpackung mit 10 × 20 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. R. Pfleger
Chemische Fabrik GmbH
D-96045 Bamberg
Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. Zulassungsnummer

18905.00.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

22.12.2004

10. Stand der Information

März 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt