



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Migralave + MCP

500 mg/5,3 mg Filmtabletten
Paracetamol/Metoclopramidhydrochlorid
1 H₂O

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 500 mg Paracetamol und
5,3 mg Metoclopramidhydrochlorid 1 H₂O
(entsprechend 5 mg Metoclopramidhydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiß, bikonvexe, oblonge Filmtablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Migralave + MCP ist ein Analgetikum und Antiemetikum/Migränemittel.

Akute Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen bei Migräne mit und ohne Aura.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

Bei den ersten Anzeichen eines Migräneanfalls nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 1mal 2 Filmtabletten Migralave + MCP ein.

Wenn die Symptome anhalten, können in mindestens 4stündlichem Abstand weitere Filmtabletten bis zu insgesamt maximal 6 Tabletten pro Tag (24 Stunden) eingenommen werden.

Bezogen auf den Paracetamol-Anteil der fixen Kombination dürfen 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis nicht überschritten werden.

Art und Dauer der Anwendung:

Migralave + MCP wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Für den Behandlungserfolg ist eine möglichst frühzeitige Einnahme vor dem einsetzenden Migräneanfall vorteilhaft. Migralave + MCP soll nur im Bedarfsfall eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

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

Schwere Niereninsuffizienz

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

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Migralave + MCP bei Kindern unter 14 Jahren bzw. unter 43 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da

die Dosisstärke für diese Patientengruppe nicht geeignet ist

4.3 Gegenanzeigen

Migralave + MCP darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- bei Phäochromozytom
- bei mechanischem Darmverschluss
- bei Darmdurchbruch
- bei Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- bei prolaktinabhängigen Tumoren
- bei Epileptikern
- bei Patienten mit extrapyramidalen Störungen
- bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- bei 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 eingenommene Medikamente kein Paracetamol enthalten.

Das Arzneimittel sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz ((Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Leberfunktionsstörungen (z.B. durch chronischen Alkoholmissbrauch, Leberentzündungen)
- Vorgeschädigter Niere

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, muss der Arzt konsultiert werden.

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte wegen der verzögerten Ausscheidung die Dosis der Funktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Bei längerem hochdosiertem, 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 hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika (wie in Migralave + MCP) 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.

Hinweis:

Bei Behandlung mit Migralave + MCP besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von extrapyramidalen Störungen, besonders bei Kindern und Heranwachsenden und/oder bei hohen Dosierungen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bedingt durch den wirksamen Bestandteil Paracetamol ist mit folgenden Wechselwirkungen zu rechnen:

- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert 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.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

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

Auswirkungen auf Laborwerte

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

Mit dem wirksamen Bestandteil Metoclopramid sind folgende Wechselwirkungen möglich:

Migralave + MCP 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 Migralave + MCP und Lithium können erhöhte Lithiumplasmaspiegel auftreten.



Anticholinergika können die Wirkung von Migralave + MCP vermindern.

Bei gleichzeitiger Gabe von Migralave + MCP 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 Migralave + MCP verlängert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine ausreichenden Behandlungserfahrungen vorliegen, sollte Migralave + MCP während der Stillzeit und in den ersten drei Monate der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft soll Migralave + MCP nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Dabei sollte Migralave + MCP während der Schwangerschaft nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Bei einer einmaligen Dosis von 650 mg ist in der Milch eine Durchschnittskonzentration von 11 µg/ml gemessen worden.

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)

Bedingt durch **Paracetamol** sind folgende Nebenwirkungen möglich:

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Blutbildes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Veränderungen im Blutbild wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

– Fälle von schweren Hautreaktionen

Bedingt durch den wirksamen Bestandteil **Metoclopramid** können:

Durchfall, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Angst und Ruhelosigkeit auftreten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Methämoglobinämie, die auf einen NADH-Cytochrom-b5-Reduktasemangel zurückzuführen ist, besonders bei Neugeborenen.

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen:

Extrapyramidale Symptome: akute Dystonie und Dyskinesie, Parkinson-Syndrom, Akathisie, selbst nach Gabe einer einzigen Dosis des Arzneimittels, besonders bei Kindern und Heranwachsenden (s. Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Depressionen

Sehr selten wurden bei älteren Patienten nach Langzeittherapie Spätdyskinesien beschrieben.

Sehr selten trat unter Metoclopramideinnahme ein malignes neuroleptisches Syndrom (charakteristische Zeichen: Fieber, Muskelstarre, Bewusstseins- und Blutdruckveränderungen) auf.

Als Sofortmaßnahmen werden empfohlen: Absetzen von Migralave + MCP, Kühlung, Dantrolen und/oder Bromocriptin, ausreichende Flüssigkeitszufuhr.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

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.

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 über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Intoxikationssymptome bedingt durch **Paracetamol**:

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.

Intoxikationssymptome bedingt durch **Metoclopramid**:

Somnolenz, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Unruhe bzw. Unruhesteigerung, Krämpfe, extrapyramidalmotorische Störungen, Störungen der Herz-Kreislauf-Funktion mit Bradykardie und Blutdruckanstieg bzw. -abfall. Vereinzelt wurde über das Auftreten einer Methämoglobinämie berichtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Therapie der **Paracetamol**-Intoxikation:

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

Therapie der Metoclopramid-Intoxikation: Antidot: Extrapyramidale Symptome klingen nach langsamer i.v. Gabe von Biperiden ab. Nach Einnahme hoher Dosen kann zur Entfernung von Metoclopramid aus dem Magen-Darm-Trakt ggf. eine Magenspülung vorgenommen werden bzw. medizinische Kohle und Natriumsulfat gegeben werden.

Überwachung der Vitalfunktionen bis zum Abklingen der Symptome.

Die Behandlung von extrapyramidalen Symptomen ist symptomatisch (Benzodiazepine bei Kindern).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetikum und Antiemetikum/Migränemittel
ATC-Code: N02BE51

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.

Metoclopramid:

Metoclopramid ist ein zentraler Dopamin-Antagonist. Ferner zeigt es eine periphere 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 – Triggerzone 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 cholinerg 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 Dopaminrezeptoren-blockierende Wirkungsmechanismus von Metoclopramid im ZNS zugrunde liegt.

Bei längerdauernder Anwendung kann es wegen des Ausfalls der dopaminergen Hemmung der Prolaktinsekretion zur Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Serum kommen. Galaktorrhoeen und Störungen des Menstruationszyklus bei Frauen und Gynäkomastie bei Männern sind beschrieben; sie bilden sich nach Absetzen der Medikation zurück.

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 68–88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3–4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

Stoffwechsel

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P 450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise rasch durch Glutathion entgiftet und durch Cystein und Mercaptursäure gebunden wird. Im Falle einer massiven Intoxikation ist die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. 90 % der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 %) und Sulphatkonjugate (20 bis 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die 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 (4–6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Metoclopramid:

Nach oraler Gabe in nicht retardierter Darreichungsform wird Metoclopramid schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30–120 Minuten, im Mittel nach ca. 1 Stunde, erreicht. Die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Metoclopramid beträgt im Mittel ca. 60–80 %.

Nach oraler Gabe von 10 mg Metoclopramid in nicht retardierter Darreichungsform wurden bei 6 Probanden maximale Plasmakonzentrationen in Höhe von 42–63 ng Metoclopramid/ml bestimmt. Die maximalen Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe können sehr unterschiedlich sein. Dies wird auf den interindividuell variablen

„First pass“-Metabolismus für Metoclopramid zurückgeführt.

Für die Eliminationshalbwertszeit wurden Werte zwischen 2,6 bis 4,6 Stunden ermittelt. Metoclopramid bindet nur geringfügig an Plasmaproteine. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 2,2 und 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Metoclopramid:

Die akute Toxizität wurde an verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Hund) geprüft. Das Vergiftungsbild entspricht den unter Punkt „4.9 Überdosierung“ 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.

Paracetamol:

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d. h. nicht-toxischen Dosisbereich. Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante



tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Metoclopramid:

Einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung wurde Metoclopramid nicht unterzogen.

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

In einer 77-Wochen-Studie zum tumor erzeugenden 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-Tumorigenese gefunden werden.

Paracetamol:

Paracetamol passiert die Plazenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

Metoclopramid:

Reproduktionsstudien wurden an drei Tier spe zies (Maus, Ratte und Kaninchen) durchgeführt. Bis in den höchsten geprüften Dosisbereich (116,2 bzw. 200 mg/kg oral) ergaben sich keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Eigenschaften.

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid, Povidon 30, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Macrogol 400, Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 48 Monate.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstraße 2
D-35039 Marburg

Postfach 2269
D-35010 Marburg

Telefon: (0 64 21) 4 94-0
Telefax: (0 64 21) 4 94-201

8. Zulassungsnummer

50467.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

18.02.2003/22.04.2008

10. Stand der Information

Juni 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt