

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COPYRKAL®
400 mg/50 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 400 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält ca. 2,2 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis nahezu weiß, flachgewölbte Tabletten mit einseitiger Prägung „COPYRKAL“ und einseitiger Teilungskerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dieses Arzneimittel sollte in der niedrigsten schmerzkontrollierenden Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle.

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bis maximal 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis (begrenzt auf ein Maximum von 3200 mg Paracetamol und 400 mg Coffein pro Tag in der Kombination).

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

Dieses Arzneimittel soll ohne Befragen des Arztes nicht länger als 3 Tage oder in höheren als den empfohlenen Dosen eingenommen werden.

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sowie Gilbert-Meulengracht-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das

Dosierungsintervall verlängert werden. Ohne ärztliche Anweisung ist eine tägliche Dosis von 1600 mg Paracetamol und 200 mg Coffein nicht zu überschreiten.

Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz

Sofern nicht anders verordnet, wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion empfohlen, und ein minimales Dosierungsintervall von 6 Stunden (siehe Tabelle).

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosierungsintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden (siehe Tabelle, sowie Abschnitte 4.4 und 5.2).

<i>Erwachsene:</i>	
glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10 – 50 ml/min	400 mg Paracetamol/ 50 mg Coffein alle 6 Stunden
< 10ml/min	400 mg Paracetamol/ 50 mg Coffein alle 8 Stunden

Ältere Patienten

Erfahrungen haben gezeigt, dass keine spezielle Dosisanpassung erforderlich ist. Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber-/Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Die maximale tägliche Dosis von COPYRKAL sollte auf ein Maximum von 1600 mg Paracetamol und 200 mg Coffein pro Tag begrenzt werden bei

- Körpergewicht unter 50 kg
- chronischem Alkoholismus
- Dehydratation
- chronischer Unterernährung

Kinder unter 12 Jahren (unter 43 kg)

COPYRKAL darf bei Kindern unter 12 Jahren bzw. unter 43 kg Körpergewicht nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kinder unter 12 Jahren bzw. Anwender unter 43 kg

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 bzw. Coffein enthalten.

Paracetamol sollte in folgenden Fällen 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
- Körpergewicht unter 50 kg
- ältere Patienten

Coffein soll nur in niedriger Dosierung (ca. 100 mg, entspricht zwei Tabletten COPYRKAL) bzw. unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden

- bei Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen)
- bei Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen)
- bei Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung)
- bei Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Flucloxacillin

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (englisch: high anion gap metabolic acidosis [HAGMA]) besteht. Patienten mit hohem Risiko für HAGMA sind insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, insbesondere wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Kontrolle von 5-Oxoprolin im Urin, empfohlen, um das Auftreten von Störungen des Säure-Basen-Haushalts, nämlich HAGMA, festzustellen.

Sonstige Hinweise

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 3 Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis, das bedeutet auch die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis, kann zu schweren Leberschäden führen. In solchem Fall sollte

Körpergewicht/Alter	Einzeldosis	Maximale Tagesdosis (24 Stunden)
ab 43 kg. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	1 – 2 Tabletten (entsprechend 400 – 800 mg Paracetamol und 50 – 100 mg Coffein)	bis zu 8 Tabletten (entsprechend 3200 mg Paracetamol und 400 mg Coffein)

unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol mit folgenden Arzneimitteln erfordert Vorsichtsmaßnahmen.

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.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulantien

Die wiederholte Anwendung von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, insbesondere Warfarin. Daher sollte die langfristige Anwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulantien 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.

Arzneimittel mit Wirkung auf die Magenentleerung

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie Metoclopramid und Domperidon, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.

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

Colestyramin

Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Alkohol

Bei Alkoholmissbrauch können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

Die gleichzeitige Anwendung von Coffein mit folgenden Arzneimitteln erfordert Vorsichtsmaßnahmen.

Sedativa

Coffein wirkt antagonistisch gegenüber Arzneimitteln mit sedativen Wirkungen, wie z. B. Barbiturate, Antihistaminika.

Barbiturate beschleunigen den Coffein-Abbau in der Leber.

Sympathomimetika/Arzneimittel mit tachykarder Wirkung

Coffein wirkt synergistisch gegenüber Arzneimitteln mit tachykarder Wirkung, z. B. Sympathomimetika, Thyroxin.

Das Abhängigkeitspotenzial von Arzneimitteln mit Wirkstoffen vom Ephedrintyp wird erhöht.

Analgetika

Coffein kann die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika steigern.

Theophyllin

Die Ausscheidung von Theophyllin wird durch Coffein herabgesetzt.

Orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram

Diese Arzneimittel vermindern den Coffein-Abbau in der Leber.

Rauchen

Rauchen beschleunigt den Coffein-Abbau in der Leber.

Chinolon-Antibiotika

Gyrasehemmer vom Chinoloncarbonsäure-Typ können die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft noch auf eine Fehlbildungen verursachende oder fetale/neonatale Toxizität von Paracetamol 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 gesamten Schwangerschaft nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit sowie nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

In verschiedenen Studien ist für Coffein bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss ein **erhöhtes** Risiko in Bezug auf den Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung des Kindes beobachtet worden. COPYRKAL sollte während der Schwangerschaft nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist.

Stillzeit

Paracetamol und Coffein, die Wirkstoffe von COPYRKAL, gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol sind bisher nicht bekannt geworden.

Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte abgestellt werden.

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

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

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
Häufigkeit nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Paracetamol

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zu einem anaphylaktischen Schock.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und Fälle von schweren Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem).

Coffein

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Schlaflosigkeit, innere Unruhe

Herzkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit nicht bekannt: Magenbeschwerden

Hinweis

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

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

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Anwendung von

Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Die Symptome und die Therapie einer Überdosierung von COPYRKAL setzen sich aus den Symptomen und Therapiemöglichkeiten der Intoxikation mit den Einzelstoffen zusammen.

Symptome

Paracetamol

In der Regel treten Symptome einer Überdosierung mit Paracetamol 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.

Coffein

Bei Einnahme von 1 g Coffein und mehr können bei Erwachsenen Vergiftungssymptome auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Die tödlichen Coffein-Dosen liegen zwischen 3 und 10 g. Die Vergiftung äußert sich vorwiegend in zentralnervösen Symptomen sowie in bedrohlichen Herz-Kreislauf-Reaktionen (auch Myokardschäden).

Kinder sind besonders gefährdet und können bereits nach Aufnahme von 15 mg/kg und mehr Symptome einer Überdosierung zeigen.

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.
- Zentralnervöse Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden; eine supraventrikuläre Tachykardie kann mit β -Adrenorezeptorantagonisten

(Beta-Rezeptor-Blockern, wie z. B. Propranolol) intravenös beherrscht werden.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten 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, Anilide; ATC-Code: N02BE61

Paracetamol

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.

Coffein

Coffein wirkt nach Gabe von therapeutischen Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren. Dadurch wird die hemmende Wirkung von Adenosin auf das ZNS vermindert. Die günstige Wirkung von Coffein bei vasomotorischen Kopfschmerzen ist durch eine Kontraktion von Hirngefäßen und eine Senkung des Liquordruckes bedingt. Coffein hebt kurzfristig Ermüdungserscheinungen beim Menschen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

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.

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-benzochinonim, 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.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Coffein

Resorption

Nach oraler Gabe wird Coffein rasch und nahezu vollständig resorbiert (Resorptionshalbwertszeit von 2 bis 13 Minuten) und ist praktisch vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme einer Dosis von 5 mg/kg wird die C_{max} innerhalb von 30 bis 40 Minuten erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 bis 40 %, und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52 – 1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- sowie die Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Biotransformation und Elimination

Die Plasmahalbwertszeit für Coffein liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, wobei inter- und intraindividuelle Schwankungen zu Werten von bis zu 9 oder 10 Stunden geführt haben. Coffein und seine Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn, gesammelt über 48 Stunden, fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, wovon nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein waren. 1-Methylharnsäure (12 – 38 %), 1-Methylxanthin (8 – 19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetaboliten. Die Fäzes enthielten nur 2 bis 5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit trat die 1,7-Dimethylharnsäure auf, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Fixe Kombination

Aufgrund der relativen analgetischen Wirkungsstärke der fixen Kombination von Paracetamol und Coffein (1,3 bis 1,7) verglichen mit der gleichen Menge Paracetamol (= 1) ist eine entsprechende Einsparung an analgetischer Wirksubstanz möglich. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein in verschiedenen Studien um 19 – 45 % (Mittelwerte verschiedener Studien) verkürzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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. Die Gründe für diese Veränderungen sind 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.

Es liegen Untersuchungen zur chronischen Toxizität der Kombination von Paracetamol plus Coffein an Ratte und Maus vor, die widersprüchliche Befunde zur möglichen Erhöhung des Risikos der Hepatotoxizität der Kombination aufzeigen.

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nicht-toxischen Dosisbereich.

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, *in vitro* ein chromosomenbrechendes Potenzial. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet darauf hin, dass *in vivo* keine mutagenen Wirkungen zu erwarten sind.

Aus Langzeituntersuchungen an Mäusen und Ratten liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol oder eine kanzerogene Wirkung von Coffein vor.

Reproduktionstoxizität

Paracetamol und Coffein passieren die Plazenta.

Es sind keine konventionellen Studien zu Paracetamol 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 durch Paracetamol.

Bei sehr hohen Coffeindosen (über 100 mg/kg KG) wurden bei Ratten embryo- und fetotoxische, aber keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke)
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackung aus opaker Hart-PVC-Folie und weicher Aluminiumfolie

Originalpackung mit 10 Tabletten (N1)

Originalpackung mit 20 Tabletten (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
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Tel.: (030) 6707-0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707-2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

42388.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05.11.1998

Datum der Verlängerung der Zulassung:
18.01.2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig