

**Anhang
zur Zwölften Verordnung
zur Änderung der Verordnung über
Standardzulassungen von Arzneimitteln
vom 31. August 2021**

Anhang

1. In der Übersicht Teil I, 1. Abschnitt, werden die folgenden Monographien mit den laufenden Nummern 24 und 151 gestrichen:

„24	Propanol-2 60 % (V/V)	Zulassungsnummer: 1599.99.99
151	Phenobarbital-Tabletten 300 mg	Zulassungsnummer: 3699.97.99“.

2. Die Monographien des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummern 10–14, werden wie folgt geändert:
- In Nummer 7 werden in Satz 2 vor dem Doppelpunkt die Wörter „siehe Nummer 9.2“ eingefügt.
 - In Nummer 8.2 werden die Wörter „Glucose-Lösung 5- und 10 %: zur intravenösen Infusion. Glucose-Lösung 20-, 40- und 50 %: zur zentralvenösen Infusion (Kava-Katheter)“ durch die Wörter „Glucose-Lösung 5 % und 10 %: zur intravenösen Infusion. Glucose-Lösung 20 %, 40 % und 50 %: zur zentralvenösen Infusion“ ersetzt.
 - Nummer 8.3 wird wie folgt geändert:
 - Das Wort „Apothekenpflichtig“ wird in den laufenden Nummern 11–14 durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
 - In der Tabelle wird die Angabe „2275 mOsmol/l“ durch die Angabe „2777 mOsmol/l“ ersetzt.
 - Den Nummern 9.2 und 10.3 Glucose-Lösung 40 % und 50 % wird jeweils folgender Satz angefügt:

„Bei Füllmengen über 500 ml ist folgender Hinweis aufzunehmen: Die gesamte Menge an Glucose-Lösung 40 %/50 % ist nicht zur Infusion geeignet, sondern ist als Konzentrat zur Herstellung von parenteralen Ernährungslösungen zu verwenden.“
 - In den Nummern 9.7.1 und 10.9 werden die Wörter „10.-14. Lebensjahr bis zu 8 g/kg Körpermasse und Tag“ durch die Wörter „11. bis 14. Lebensjahr bis zu 8 g/kg Körpermasse und Tag“ ersetzt.
 - In den Nummern 9.7.1 und 10.9 werden die Wörter „10.-14. Lebensjahr 50-70 ml/kg Körpermasse und Tag“ durch die Wörter „11. bis 14. Lebensjahr 50 bis 70 ml/kg Körpermasse und Tag“ ersetzt.
 - In den Nummern 9.7.2 und 10.10 werden die Wörter „Glucose-Lösung 20 %, 40 % und 50 %: Zur zentralvenösen Infusion (Kava-Katheter)“ durch die Wörter „Glucose-Lösung 20 %, 40 % und 50 %: Zur zentralvenösen Infusion“ ersetzt.
 - In Nummer 10.1 wird das Wort „Apothekenpflichtig“ in den laufenden Nummern 11–14 durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
3. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 16, wird in Nummer 8.3 und 10.1 jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
4. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 20, wird wie folgt geändert:
- Der Nummer 4 wird folgender Satz angefügt:

„Dem Behältnis ist eine geeignete Dosierhilfe beizufügen.“
 - Nummer 6.5 wird wie folgt gefasst:

„6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene im Allgemeinen 10 bis 15 g (die Angaben zur Dosierung sind an eine Dosierhilfe, die beigelegt werden muss, anzupassen) Magnesiumsulfat in ca. 200 ml Wasser gelöst ein. Die Wirkung setzt nach 8 bis 10 Stunden ein. Für eine rasche Entleerung des ganzen Darmes in 2 bis 4 Stunden müssen 20 bis 30 g (die Angaben zur Dosierung sind an eine beigelegte Dosierhilfe anzupassen) Magnesiumsulfat gelöst in 500 ml Wasser eingenommen werden. Die angegebene Flüssigkeitsmenge sollte unbedingt eingehalten werden. Kinder über 6 Jahren erhalten die Hälfte.“
5. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummern 25 und 26 wird Nummer 5.1 jeweils wie folgt gefasst:
- „5.1 Aussehen und Eigenschaften
- Klare, farblose, leicht entzündbare Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch. Relative Dichte:
- Propanol-2 70 % (V/V): 0,871-0,882
- Propanol-2 80 % (V/V): 0,844-0,855“.
6. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 114, wird in Nummer 8.3 und Nummer 10.1 jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
7. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 133, wird wie folgt geändert:
- In Nummer 8.2 werden die Wörter „wird empfohlen“ durch die Wörter „ist dringend geboten“ ersetzt.

- b) In der Nummer 8.3 wird der Satz „Bei kühler Lagerung kann es zur Bildung von Kristallen kommen, die sich durch leichtes Erwärmen wieder lösen.“ durch die folgenden Sätze ersetzt:
 „Bei einer Lagerung unter 25 °C kann es zur Bildung von Kristallen kommen, die sich durch Erwärmen bei 50 bis 70 °C wieder lösen. Die Verwendung eines Filterinfusionsbestecks ist dringend geboten. Nur klare, partikelfreie Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.“
- c) Nummer 9.10 Hinweis wird wie folgt gefasst:
 „Bei einer Lagerung unter 25 °C kann es zur Bildung von Kristallen kommen, die sich durch Erwärmen bei 50 bis 70 °C wieder lösen. Die Verwendung eines Filterinfusionsbestecks ist dringend geboten. Nur klare, partikelfreie Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.“
- d) In den Nummern 9.7 und 10.8 werden die Wörter „Zur intravenösen Infusion (Kava-Katheter)“ durch die Wörter „Zur zentralvenösen Infusion“ ersetzt.
8. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummern 178, 183 und 184, wird in Nummer 8.3 und Nummer 10.1 jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
9. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 224, wird der Nummer 4 folgender Satz angefügt:
 „Die maximale Packungsgröße ist auf 100 Dragées pro Packung begrenzt.“
10. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 226, wird der Nummer 4 folgender Satz angefügt:
 „Die maximale Packungsgröße ist auf 100 Tabletten pro Packung begrenzt.“
11. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 250, wird in Nummer 8.3 und Nummer 10.1 jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
12. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 257, wird wie folgt geändert:
- a) In Nummer 6.3 und Nummer 7.4 werden hinter den Wörtern „wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.“ jeweils die folgenden Sätze eingefügt:
 „In Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen mit Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisiert exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Fall von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautausschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.“
- b) Der Nummer 6.7 werden die folgenden Sätze angefügt:
 „In seltenen Fällen kann es weiterhin zu Hautausschlägen oder Nesselsucht kommen.
 Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose) sowie Angioödeme und Juckreiz wurden in Einzelfällen beobachtet.
 Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.“
- c) Der Nummer 7.5 werden die folgenden Sätze angefügt:
 „In seltenen Fällen kann es weiterhin zu Hautausschlägen oder Nesselsucht kommen.
 Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose) sowie Angioödeme und Juckreiz wurden in Einzelfällen beobachtet.
 Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.“
13. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 265, werden in Nummer 6.3 die Wörter „höchstens 400 ppm“ durch die Wörter „höchstens 20 ppm“ ersetzt.
14. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 274, wird wie folgt geändert:
- a) In Nummer 9.3 werden hinter den Wörtern „wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit besonderer Vorsicht, d.h. unter ärztlicher Kontrolle, angewendet werden.“ die folgenden Sätze eingefügt:
 „Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)

und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Fall von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.“

- b) In Nummer 10.4 werden hinter dem Satz „Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % darf bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.“ die folgenden Sätze eingefügt:

„Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Fall von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.“

- c) In Nummer 9.8 werden hinter dem Satz „In einem Fall ist über das Auftreten einer allergischen Hautentzündung (Kontaktdermatitis) berichtet worden.“ die folgenden Sätze eingefügt:

„In seltenen Fällen kann es weiterhin zu Hautausschlägen oder Nesselsucht kommen. Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose) sowie Angioödeme und Juckreiz wurden in Einzelfällen beobachtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.“

- d) Der Nummer 10.5 werden die folgenden Sätze angefügt:

„In seltenen Fällen kann es weiterhin zu Hautausschlägen oder Nesselsucht kommen. Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose) sowie Angioödeme und Juckreiz wurden in Einzelfällen beobachtet.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.“

15. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 275, wird wie folgt geändert:

- a) In Nummer 9.3 werden hinter dem Satz „Sie dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ambroxolhydrochlorid, den Wirkstoff von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg, oder einen der sonstigen Bestandteile.“ die folgenden Sätze eingefügt:

„Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Fall von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.“

- b) In Nummer 10.4 werden hinter dem Satz „Das Arzneimittel darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol.“ die folgenden Sätze eingefügt.

„Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Fall von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.“

- c) In Nummer 9.8 werden hinter dem Satz „In einem Fall ist über das Auftreten einer allergischen Hautentzündung (Kontaktdermatitis) berichtet worden.“ die folgenden Sätze eingefügt:

„In seltenen Fällen kann es weiterhin zu Hautausschlägen oder Nesselsucht kommen.

Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose) sowie Angioödeme und Juckreiz wurden in Einzelfällen beobachtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.“

- d) Der Nummer 10.5 werden die folgenden Sätze angefügt:

„In seltenen Fällen kann es weiterhin zu Hautausschlägen oder Nesselsucht kommen.

Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose) sowie Angioödeme und Juckreiz wurden in Einzelfällen beobachtet.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.“

16. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 276, wird wie folgt geändert:

- a) In Nummer 9.3 4 werden hinter dem Satz „Sie dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ambroxolhydrochlorid, den Wirkstoff von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 %, oder einen der sonstigen Bestandteile die folgenden Sätze eingefügt:

„Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Fall von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.“

- b) In Nummer 10.4 werden hinter dem Satz „Das Arzneimittel darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol.“ die folgenden Sätze eingefügt:

„Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Fall von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.“

- c) In Nummer 9.8 werden hinter dem Satz „In einem Fall ist über das Auftreten einer allergischen Hautentzündung (Kontaktdermatitis) berichtet worden.“ die folgenden Sätze eingefügt:

„In seltenen Fällen kann es weiterhin zu Hautausschlägen oder Nesselsucht kommen. Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose) sowie Angioödeme und Juckreiz wurden in Einzelfällen beobachtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.“

- d) Der Nummer 10.5 werden hinter dem Satz die folgenden Sätze angefügt:

„In seltenen Fällen kann es weiterhin zu Hautausschlägen oder Nesselsucht kommen. Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose) sowie Angioödeme und Juckreiz wurden in Einzelfällen beobachtet.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.“

17. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 279, wird wie folgt geändert:

- a) In Nummer 8.2 wird das Wort „intravenösen“ durch das Wort „zentralvenösen“ ersetzt.

- b) In Nummer 8.3 und in Nummer 10.1 wird jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.

18. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 280, wird in Nummer 8.3 und in Nummer 10.1 jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
19. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 281, wird in Nummer 8.3 und in Nummer 10.1 jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
20. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 284, wird wie folgt geändert:
- Nach Nummer 6.1. wird die folgende Nummer 6.1.1 Ausgangsstoffe eingefügt:
„Wirkstoff: Mepivacainhydrochlorid. Die Substanz muss der Monographie Mepivacainhydrochlorid des Arzneibuches entsprechen.“
 - Nach Nummer 6.1.1 wird eine Nummer 6.1.2 eingefügt.
 - Die Sätze unter der bisherigen Nummer 6.1 werden die Unternummer 6.1.2.
 - In Nummer 6.3 wird die Angabe „höchstens 400 ppm“ durch die Angabe „höchstens 20 ppm“ ersetzt.
21. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 286, wird in Nummer 8.3 und in Nummer 10.1 jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
22. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 287, wird in Nummer 8.3 und in Nummer 10.1 jeweils das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
23. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 17, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Kamillenblüten (AB)

2 Darreichungsform

Getrocknete Blütenköpfchen

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Kamillenblüten (AB)

3.2 Haltbarkeit

Der Gehalt an ätherischem Öl in Kamillenblüten nimmt in den Behältnissen nach Abschnitt 4 um etwa 0,25 Prozent absolut pro Jahr ab. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich somit aus der Differenz des zum Zeitpunkt der Abpackung bestimmten Gehaltes an ätherischem Öl und dem durch das Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

7999.99.99

5.2 Art der Anwendung

Innerliche Anwendung

Zum Trinken und Inhalieren nach Bereitung eines Teeaufgusses.

Zur Anwendung in der Mundhöhle

Zum Gurgeln und Spülen nach Bereitung eines Teeaufgusses.

Zur äußerlichen Anwendung

Für Umschläge und Waschungen, zur Bereitung von Teilbädern nach Bereitung eines Aufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet bei Magen-Darm-Beschwerden/bei Erkältungen/bei örtlichen Entzündungen.

6.2 Anwendungsgebiete

Traditionelle innerliche Anwendung

Bei leichten Magen-Darm-Beschwerden wie Blähungen und leichten Krämpfen.

Traditionelle Anwendung zur Inhalation

Zur Linderung von Erkältungsbeschwerden.

Traditionelle Anwendung in der Mundhöhle

Zum Gurgeln bei leichten Entzündungen im Mund und Rachen.

Traditionelle äußerliche Anwendung

Als Zusatz zu Teil- und Sitzbädern oder Spülungen unterstützend bei Haut- und Schleimhautentzündungen im Analbereich und im Genitalbereich, sofern ernsthafte Erkrankungen von einem Arzt ausgeschlossen wurden. Als Zusatz für feuchte Umschläge und Waschungen bei leichten Entzündungen der Haut und oberflächlichen Wunden.

Diese Anwendungen stützen sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in den Anwendungsgebieten.

6.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Kamillenblüten und anderen Korbblütlern.

Teil- und Sitzbäder dürfen nicht bei offenen Wunden, großen Hautverletzungen, akuten Hauterkrankungen, hohem Fieber und schweren Infektionen durchgeführt werden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Kinder

Innerliche Anwendung

Kinder unter 6 Monaten

Die Anwendung wird nicht empfohlen.

Anwendung zur Inhalation

Kinder unter 6 Jahren

Die Anwendung wird wegen der Gefahr des Verbrühens nicht empfohlen.

Anwendung in der Mundhöhle

Kinder unter 12 Jahren

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung nicht empfohlen.

Äußerliche Anwendung

Kinder unter 12 Jahren

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit ist ausreichend belegt.

Falls der Kamillenblütenaufguss im Bereich der Brust angewendet wird, sollte die Brust vor dem Stillen gründlich gereinigt werden, um eine Sensibilisierung des Säuglings zu vermeiden.

6.5 Wechselwirkungen

Innerliche Anwendung

Bei Patienten nach Nierentransplantation, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum (ungefähr 2 Monate) eingenommen hatten, wurde über eine Beeinflussung von Leberenzymen, die an der Verstoffwechslung von Arzneimitteln beteiligt sind (Cytochrom P450 System), berichtet.

Äußerliche Anwendung

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Innerliche Anwendung

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene (einschließlich Ältere)

Einzeldosis: 1,5 bis 4 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 5 bis 10 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 3- bis 4-mal

Kinder von 6 bis 11 Jahren

Einzeldosis: 1,5 bis 3 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 5 bis 10 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 2- bis 4-mal

Kinder von 2 bis 5 Jahren

Einzelndosis: 1,0 bis 1,5 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 5 bis 10 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 2- bis 4-mal

Kinder von 6 Monaten bis 1 Jahr

Einzelndosis: 0,5 bis 1,0 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 5 bis 10 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 2- bis 4-mal

Anwendung zur Inhalation

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene (einschließlich Ältere)

Einzelndosis: 3 bis 10 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 100 ml siedendem Wasser übergossen.

Tagesdosis: mehrmals täglich

Kinder von 6 bis 11 Jahren

Einzelndosis: 2 bis 5 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 100 ml siedendem Wasser übergossen.

Tagesdosis: 1- bis 2-mal

Anwendung in der Mundhöhle

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

Einzelndosis: 1 bis 5 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 100 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 5 bis 10 Minuten durch ein Teesieb gegeben. Anschließend wird mit dem Aufguss gespült oder gegurgelt.

Tagesdosis: mehrmals täglich

Äußerliche Anwendung

– Als Zusatz zu Teil- und Sitzbädern oder Spülungen unterstützend bei Haut und Schleimhautentzündungen im Analbereich und im Genitalbereich, sofern ernsthafte Erkrankungen von einem Arzt ausgeschlossen wurden.

– Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

Einzelndosis: 4,5 bis 5 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden pro 1 l Wasser zur Herstellung eines Teil- oder Sitzbades oder einer Spülung eingesetzt.

Tagesdosis: mehrmals täglich

– Als Zusatz für feuchte Umschläge und Waschungen bei leichten Entzündungen der Haut und oberflächlichen Wunden.

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

Einzelndosis: 3 bis 10 g Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 5 bis 10 Minuten durch ein Teesieb gegeben. Der Aufguss wird zu Waschungen oder zur Herstellung feuchter Umschläge verwendet.

Tagesdosis: mehrmals täglich

6.7 Dauer der Anwendung

Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, sowie bei Verschlechterung der Beschwerden muss ein Arzt aufgesucht werden.

6.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer allergischer Reaktionen (Luftnot, Quincke Ödem, Kreislaufkollaps, anaphylaktischer Schock) nach Schleimhautkontakt mit flüssigen Kamillenblütenzubereitungen wurden berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

24. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 58, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg

2 Darreichungsform

Kapseln.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Hartgelatine-Steckkapseln, an deren Außenseite kein Pulver anhaften darf.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Acetylsalicylsäure aufgelöst sein.

Prüfflüssigkeit: 500 ml 0,05 M-Acetatpuffer¹⁾).

Apparatur: Drehkorbchen.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min.

3.3 Prüfung auf Reinheit

Salicylsäure: höchstens 0,75 Prozent.

3.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Acetylsalicylsäure. Während der Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Acetylsalicylsäure.

3.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt mindestens 1 Jahr.

4 Behältnisse

Behältnisse aus Braunglas oder Verbundpackstoffen als geeignete kindergesicherte Verpackung.

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG und nach den auf Grund von § 12 Absatz 1 AMG erlassenen Rechtsverordnungen:

5.1 Zulassungsnummer

1899.99.98

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, müssen Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihr Krankheitsbild verschlimmert oder nach 4 Tagen keine Besserung eintritt, müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

6.1 Was ist Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg und wofür wird es angewendet?

6.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg beachten?

6.3 Wie ist Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg einzunehmen?

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

6.5 Wie ist Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg aufzubewahren?

¹⁾ 2,99 g Natriumacetat R und 1,66 ml wasserfreie Essigsäure R werden in Wasser zu 1 000 ml gelöst. Der pH-Wert des Puffers beträgt $4,5 \pm 0,05$.

6.6 Weitere Informationen

6.1 Was ist Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg und wofür wird es angewendet?

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg ist ein schmerzstillendes, fiebersenkendes Arzneimittel (nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum).

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg wird angewendet bei

- leichten bis mäßig starken Schmerzen [optional zu ergänzen: (wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen)],
- Fieber.

Bitte beachten Sie die Angaben für Kinder (siehe Abschnitt 6.2).

6.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg beachten?

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg dürfen nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Acetylsalicylsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sind,
- wenn Sie in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise überempfindlich reagiert haben,
- bei akuten Magen- und Darmgeschwüren,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Leber- und Nierenversagen,
- bei schwerer nicht eingestellter Herzinsuffizienz,
- wenn Sie gleichzeitig 15 mg oder mehr Methotrexat pro Woche einnehmen,
- in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg ist erforderlich

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- bei Bestehen von Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln,
- bei Magen- oder Darmgeschwüren sowie Magen-Darm-Blutungen in der Vorgeschichte,
- bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
- vor Operationen (auch kleineren Eingriffen, wie z. B. Zahnextraktionen); es kann zur Verlängerung der Blutungszeit kommen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Zahnarzt, wenn Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg eingenommen haben.

Worauf müssen Sie noch achten?

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Aufrechterhalten der Kopfschmerzen führen können.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn Sie mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert einnehmen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei entsprechend gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sollen bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensgefährlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Schwangerschaft

In den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nicht einnehmen. Fragen Sie vor der Einnahme in den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft Ihren Arzt.

Stillzeit

In der Stillzeit ist bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung der nachfolgend genannten Arzneistoffe bzw. Präparategruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg beeinflusst werden.

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko

- Blutgerinnungshemmende Arzneimittel, z. B. Cumarin, Heparin: Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Blutgerinnungslösenden Behandlung eingenommen wurde. Daher müssen Sie, wenn bei Ihnen eine solche Behandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen (z. B. blaue Flecken) aufmerksam achten.
- Thrombozytenaggregationshemmer (Mittel die das Zusammenhaften und Verklumpen von Blutplättchen hemmen), z. B. Ticlopidin.
- Arzneimittel, die Kortison oder kortisonähnliche Substanzen enthalten (mit Ausnahme von Produkten, die auf die Haut aufgetragen werden, oder bei der Kortisonersatztherapie bei Morbus Addison), oder bei Alkoholkonsum:
Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen erhöht.
- Andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika (entzündungs- und schmerzhemmende Mittel) bei Dosierungen von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg ab 3 g Acetylsalicylsäure (entspricht 6 Kapseln) pro Tag.
- Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft).
- Antidiabetika (blutzuckersenkende Arzneimittel): Der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Methotrexat (Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen bzw. von bestimmten rheumatischen Erkrankungen).
- Valproinsäure (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen des Gehirns).

Abschwächung der Wirkung

- Diuretika (Mittel zur vermehrten Harnausscheidung) bei Dosierungen von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg ab 3 g Acetylsalicylsäure (entspricht 6 Kapseln) pro Tag.
- ACE-Hemmer (bestimmte blutdrucksenkende Mittel) bei Dosierungen von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg ab 3 g Acetylsalicylsäure (entspricht 6 Kapseln) pro Tag.
- Harnsäureausscheidende Gichtmittel (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

6.3 Wie ist Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Nehmen Sie die Kapseln bitte mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) ein. Dies fördert den Wirkungseintritt.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
Jugendliche und Erwachsene	1 bis 2 Kapseln (entsprechend 500 bis 1 000 mg Acetylsalicylsäure)	3 bis 6 Kapseln (entsprechend 1 500 bis 3 000 mg Acetylsalicylsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 bis 8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.

Wenden Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg bei der Behandlung von Fieber nicht länger als 3 Tage und bei der Behandlung von Schmerzen nicht länger als 4 Tage ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat an. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Schwindel und Ohrklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Zeichen einer ernsthaften Vergiftung sein.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg benachrichtigen Sie bitte sofort Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Überdosierung/Vergiftung über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

Wenn Sie die Einnahme von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg Nebenwirkungen haben.

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure (= 6 Kapseln Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Verdauungstrakt:

Häufig:

- Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten:

- Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl oder blutigem Erbrechen, Zeichen einer schweren Magenblutung, müssen Sie sofort den Arzt benachrichtigen,
- Magen- und Darmgeschwüre, die sehr selten zu einem Durchbruch führen können.

Sehr selten:

- Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Nervensystem:

- Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Blut:

- Blutungen, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann bis zu 8 Tagen nach der Einnahme anhalten.
- Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen, wie z. B. Gehirnblutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulation (blutgerinnungshemmende Arzneimittel) berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen der Haut:

Sehr selten:

- Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema Exsudativum Multiforme).

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anfälle von Atemnot, evtl. mit Blutdruckabfall, allergischer Schock, Schwellungen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf (Quincke-Ödem) vor allem bei Asthmatikern.

Sollten Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, soll Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nicht nochmals eingenommen werden.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.5 Hinweis

Nicht über 25 °C und dicht verschlossen aufbewahren.

6.6 Weitere Informationen

Was Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg enthält:

Der Wirkstoff von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg ist Acetylsalicylsäure.

1 Tablette enthält 500 mg Acetylsalicylsäure.

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angaben entsprechend der Zusammensetzung]

Wie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg aussieht und Inhalt der Packung:

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg ist in Packungen mit [Stückzahl/Kapseln] erhältlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

7 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

7.1 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen [optional zu ergänzen: (wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen)],
- Fieber.

Bitte beachten Sie die Angaben für Kinder (siehe Abschnitt 10.4)

7.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
Jugendliche und Erwachsene	1 bis 2 Kapseln (entsprechend 500 bis 1 000 mg Acetylsalicylsäure)	3 bis 6 Kapseln (entsprechend 1 500 bis 3 000 mg Acetylsalicylsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 bis 8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.

Die Kapseln bitte mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) einnehmen. Dies fördert den Wirkungseintritt.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sollte bei der Behandlung von Fieber nicht länger als 3 Tage und bei der Behandlung von Schmerzen nicht länger als 4 Tage ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat angewendet werden.

7.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg, wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde,
- bei akuten Magen- und Darmgeschwüren,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Leber- oder Nierenversagen,
- bei schwerer nicht eingestellter Herzinsuffizienz,
- bei Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche,
- in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft,
- bei schwerer Herzinsuffizienz,
- bei aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren/Hämorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen,
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren.

7.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur mit Vorsicht anwenden

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- bei Bestehen von Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen [Nasenpolypen], chronischen Atemwegserkrankungen,
- bei gleichzeitiger Therapie mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln,
- bei Magen- oder Darmgeschwüren oder Magen-Darm-Blutungen in der Vorgeschichte,
- bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen, wie z. B. Zahnextraktionen); es kann zur Verlängerung der Blutungszeit kommen.

Gastrointestinale Wirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden.

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, berichtet worden.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere zu Blutungen oder Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikoide, Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer, wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 7.3 Gegenanzeigen), und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine Behandlung mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 7.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Worauf müssen Sie noch achten?

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Unterhalten der Kopfschmerzen führen können.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn Sie mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert einnehmen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms sein, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

7.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko

- Antikoagulanzen, z. B. Coumarin, Heparin. Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolyse-Therapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen aufmerksam geachtet werden.

- Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. Ticlopidin.
- Systemische Glucokortikoide (mit Ausnahme von Hydrokortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison) oder bei Alkoholkonsum:
Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen erhöht.
- Andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag).
- Digoxin.
- Antidiabetika: Der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Methotrexat.
- Valproinsäure.

Abschwächung der Wirkung

- Diuretika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag).
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag).
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

7.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie auf kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Acetylsalicylsäure nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen;

- Kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;

die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann,
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Salicylate und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, ist bei gelegentlicher Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestillt werden.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/-Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

7.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Verdauungstrakt

Häufig:

Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten:

Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung oder Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, Acetylsalicylsäure abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Sehr selten:

Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Nervensystem

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Blut

Blutungen, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen, mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann bis zu 8 Tagen nach der Einnahme anhalten.

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen, wie z. B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödeme vor allem bei Asthmatikern.

Erkrankungen der Haut

Sehr selten:

Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema exsudativum multiforme).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

7.9 Überdosierung

Mit einer Intoxikation muss bei älteren Personen und vor allem bei Kleinkindern gerechnet werden (therapeutische Überdosierung oder häufige versehentliche Intoxikationen können bei ihnen tödlich wirken).

Symptomatologie

Mäßige Intoxikation:

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung abgestellt werden.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

Notfallbehandlung

- Sofortige Einweisung in die Fachabteilung des Krankenhauses,
- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle,
- Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes,
- Forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5 bis 8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene) bzw. > 300 mg/l (2,2 mmol/l) (Kinder),
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation,
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten, weitere symptomatische Behandlung.

7.10 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind.

7.10.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika.

ATC-Code: N02BA01

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclo-Oxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,5 und 1,0 g wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur, wie z. B. bei Erkältung oder Grippe, zur Temperatursenkung und zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen.

Sie wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans, angewendet. Dafür werden generell hohe Dosierungen von 4 bis 8 g pro Tag auf mehrere Einzeldosen verteilt benutzt.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten blockiert. Dafür werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

7.10.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Während und nach der Resorption wird Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach 10 bis 20 Minuten beziehungsweise 0,3 bis 2 Stunden erreicht. Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacetylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 bis 3 Stunden, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 Stunden beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

7.10.4 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert.

Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen außer Nierenschäden bei hohen Dosierungen keine weiteren Organschädigungen gezeigt.

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich in vitro und in vivo bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Gleiches gilt für Untersuchungen zur Kanzerogenität. Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt.

Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

7.11 Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.12 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C und dicht verschlossen lagern.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

25. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 59, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg

2 Darreichungsform

Tabletten.

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil

Acetylsalicylsäure 500,0 mg

Sonstige Bestandteile

Maisstärke 50,0 mg

Cellulosepulver 30,0 mg

Mikrokristalline Cellulose 45,0 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden bis zur Homogenität gemischt. Die fertige Pressmasse wird zu Tabletten mit einer Masse von 625 mg gepresst. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozesskontrollen

Überprüfung

- der Tablettenmasse: 625 mg \pm 31,25 mg (AB 2.9.5),
- der Tablettendruckfestigkeit: \geq 50 N (AB 2.9.8),
- des Tablettenabriebs: \leq 1,0 % (20 u/min; 5 min) (AB 2.9.7).

6 Eigenschaften und Prüfungen

Ausgangsstoffe

6.1.1 Acetylsalicylsäure

Korngrößenverteilung linear 100 bis 300 μ m
max. 10 % < 125 μ m
mind. 85 % \geq 125 μ m und \leq 300 μ m

6.1.2 Cellulosepulver

Korngrößenverteilung 90 bis 250 μ m

6.1.3 Mikrokristalline Cellulose

Korngrößenverteilung 20 bis 150 μ m

durchschnittliche Partikelgröße 50 μ m

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchkerbe, die nur schwach nach Essigsäure riechen dürfen und die den Anforderungen der Monographie Tabletten der jeweils gültigen Ausgabe des Arzneibuches entsprechen.

6.2.2 Gleichförmigkeit der Masse der Tablettenhälften

Die Gleichförmigkeit der Masse der Tablettenhälften muss den Vorgaben der Arzneibuch-Monographie Tabletten (Ph. Eur) entsprechen.

Höchstzulässige Abweichung von der Durchschnittsmasse: 5 Prozent.

6.2.3 Wirkstofffreisetzung (AB 2.9.3)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Acetylsalicylsäure freigesetzt sein.

Prüfliquidität: 500 ml 0,05 M-Acetatpuffer¹⁾

Apparatur: Drehkörbchen.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min.

Zeitdauer: 30 min.

Bestimmungsmethode: UV-Vis-Spektroskopie (AB 2.2.25).

¹⁾ 2,99 g Natriumacetat R und 1,66 ml wasserfreie Essigsäure R werden in Wasser zu 1 000 ml gelöst. Der pH-Wert des Puffers beträgt 4,5 \pm 0,05.

Die Absorption der filtrierten – und wenn erforderlich – mit der Prüfflüssigkeit in geeigneter Weise verdünnten Untersuchungslösung wird im Maximum bei etwa 265 nm gegen die Prüfflüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung der Menge des freigesetzten Wirkstoffs erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung bekannten Gehalts einer als Standard geeigneten Acetylsalicylsäure.

Die Forderung ist erfüllt, wenn:

- jede von 6 geprüften Tabletten mindestens 85 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Acetylsalicylsäure freisetzt (Stufe 1),

oder

- der sich aus 12 geprüften Tabletten (die 6 Tabletten aus Stufe 1 und 6 weitere Tabletten) ergebende Mittelwert der freigesetzten Acetylsalicylsäure mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge beträgt und gleichzeitig keine der geprüften Tabletten weniger als 65 Prozent der deklarierten Menge freisetzt (Stufe 2).

6.2.4 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben.

6.2.5 Prüfung auf Identität

- a) Eine 0,1 g Acetylsalicylsäure entsprechende Menge Prüfsubstanz wird mit 10 ml Wasser R 5 min lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat mit 2 Tropfen Eisen(III)-chlorid-Lösung R1 versetzt. Es entsteht eine Violettfärbung.
- b) Bei dem unter Bestimmung des Gehalts beschriebenen Flüssigchromatographie-Verfahren werden die Retentionszeiten und das UV-Spektrum der Probenlösung und der Lösung einer als Standard geeigneten Acetylsalicylsäure verglichen.

6.2.6 Prüfung auf Reinheit

Freie Salicylsäure: Höchstens 0,3 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Acetylsalicylsäure.

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29), wie in Abschnitt 6.2.7 Gehaltsbestimmung beschrieben. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die 0,012 mg einer als Standard geeigneten Salicylsäure pro ml enthält. Das Chromatogramm der Untersuchung wird ausgewertet. Hierbei darf keine Peakfläche, mit Ausnahme der des Hauptpeaks, größer sein als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung.

6.2.7 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Acetylsalicylsäure.

Bestimmung

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB. 2.2.29).

Untersuchungslösung: Etwa 250,0 mg Prüfsubstanz, genau gewogen, werden mit 50,0 ml einer Mischung aus 99 Volumenteilen Acetonitril R und 1 Volumenteil wasserfreier Ameisensäure R versetzt. Die Probe wird 5 min lang mit einem Magnetrührer gerührt, dann 3 min lang im Ultraschallbad behandelt und abschließend durch ein Faltenfilter filtriert.

Referenzlösung: Etwa 400 mg einer als Standard geeigneten Acetylsalicylsäure, genau gewogen, werden in einem 100-ml-Messkolben in einer Mischung aus 99 Volumenteilen Acetonitril R und 1 Volumenteil wasserfreier Ameisensäure R zu 100,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,25 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm),
- einer Mischung aus 55 Volumenteilen Methanol R2 und 45 Volumenteilen Phosphat-Pufferlösung pH 2,0 R als mobile Phase bei einer Durchflussrate von 1,5 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von etwa 280 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 10 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3-mal getrennt eingespritzt. Die drei Flächenwerte jedes Peaks dieser Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Acetylsalicylsäure nach der Methode des externen Standards berechnet.

mg Acetylsalicylsäure pro Tablette:

$$X = \frac{F_U \cdot E_r \cdot \text{mittl. Masse}}{F_r \cdot 2 \cdot E_U}$$

F_U = Fläche des Peaks der Acetylsalicylsäure im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_r = Fläche des Peaks der Acetylsalicylsäure im Chromatogramm der Referenzlösung

E_u = Einwaage an Prüfsubstanz für die Untersuchungslösung in mg

E_r = Einwaage an Standard für die Referenzlösung in mg

mittl. Masse = Tablettendurchschnittsmasse von der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse (AB. 2.9.5).

6.2.8 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Nach DIN 55 559 kindergesicherte, opake PVC-Durchdrückpackungen, verschlossen mit Aluminiumsiegelfolie.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG und nach den auf Grund von § 12 Absatz 1 AMG erlassenen Rechtsverordnungen.

8.1 Zulassungsnummer

1899.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Nicht über 25 °C und dicht verschlossen aufbewahren.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, müssen Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihr Krankheitsbild verschlimmert oder nach 4 Tagen keine Besserung eintritt, müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg beachten?

9.3 Wie ist Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg und wofür wird es angewendet?

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg ist ein schmerzstillendes, fiebersenkendes Arzneimittel (nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum).

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg wird angewendet bei:

- leichten bis mäßig starken Schmerzen [optional zu ergänzen: (wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen)],
- Fieber.

Bitte beachten Sie die Angaben für Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 9.2).

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg beachten?

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg dürfen nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Acetylsalicylsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sind,
- wenn Sie in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise überempfindlich reagiert haben,
- bei akuten Magen- und Darmgeschwüren,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Leber- und Nierenversagen,

- bei schwerer nicht eingestellter Herzinsuffizienz,
- wenn Sie gleichzeitig 15 mg oder mehr Methotrexat pro Woche einnehmen,
- in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg ist erforderlich

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- bei Bestehen von Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen,
- Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln,
- bei Magen- oder Darmgeschwüren sowie Magen-Darm-Blutungen in der Vorgeschichte,
- bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
- vor Operationen (auch kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen); es kann zur Verlängerung der Blutungszeit kommen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Zahnarzt, wenn Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg eingenommen haben.

Worauf müssen Sie noch achten?

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Aufrechterhalten der Kopfschmerzen führen können.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn Sie mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert einnehmen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei entsprechend gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sollen bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms sein, einer sehr seltenen, aber lebensgefährlichen Krankheit, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Schwangerschaft

In den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nicht einnehmen. Fragen Sie vor der Einnahme in den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft Ihren Arzt.

Stillzeit

In der Stillzeit ist bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung der nachfolgend genannten Arzneistoffe bzw. Präparategruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg beeinflusst werden.

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko

- Blutgerinnungshemmende Arzneimittel, z. B. Cumarin, Heparin. Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Blutgerinnsel auflösenden Behandlung eingenommen wurde. Daher müssen Sie, wenn bei Ihnen eine solche Behandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen (z. B. blaue Flecken) aufmerksam achten.
- Thrombozytenaggregationshemmer (Mittel, die das Zusammenhaften und Verklumpen von Blutplättchen hemmen), z. B. Ticlopidin.
- Arzneimittel, die Kortison oder kortisonähnliche Substanzen enthalten (mit Ausnahme von Produkten, die auf die Haut aufgetragen werden oder bei der Kortisonersatztherapie bei Morbus Addison), oder bei Alkoholkonsum: Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen erhöht.
- Andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika (entzündungs- und schmerzhemmende Mittel) bei Dosierungen von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg ab 3 g Acetylsalicylsäure (entspricht 6 Tabletten) pro Tag und mehr.
- Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft).
- Antidiabetika (blutzuckersenkende Arzneimittel): Der Blutzuckerspiegel kann sinken.

- Methotrexat (Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen bzw. von bestimmten rheumatischen Erkrankungen).
- Valproinsäure (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen des Gehirns).

Abschwächung der Wirkung

- Diuretika (Mittel zur vermehrten Harnausscheidung) bei Dosierungen von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg ab 3 g Acetylsalicylsäure (entspricht 6 Tabletten) pro Tag.
- ACE-Hemmer (bestimmte blutdrucksenkende Mittel) bei Dosierungen von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg ab 3 g Acetylsalicylsäure (entspricht 6 Tabletten) pro Tag.
- Harnsäureausscheidende Gichtmittel (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

9.3 Wie ist Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Nehmen Sie die Tabletten bitte mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) ein. Dies fördert den Wirkungseintritt.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis: [soweit die Tabletten teilbar sind, ggf. ist die erste Zeile der Tabelle zu streichen]

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Kinder 6 bis 14 Jahre	½ bis 1 Tablette (entsprechend 250 bis 500 mg Acetylsalicylsäure)	1 ½ bis 3 Tabletten (entsprechend 750 bis 1 500 mg Acetylsalicylsäure)
Jugendliche und Erwachsene	1 bis 2 Tabletten (entsprechend 500 bis 1 000 mg Acetylsalicylsäure)	3 bis 6 Tabletten (entsprechend 1 500 bis 3 000 mg Acetylsalicylsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 bis 8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.

Wenden Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg bei der Behandlung von Fieber nicht länger als 3 Tage und bei der Behandlung von Schmerzen nicht länger als 4 Tage ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat an.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Schwindel und Ohrklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Zeichen einer ernsthaften Vergiftung sein.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg benachrichtigen Sie bitte sofort Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Überdosierung/Vergiftung über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

Wenn Sie die Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel können Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg Nebenwirkungen haben.

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure (= 6 Tabletten Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Verdauungstrakt

Häufig:

- Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten:

- Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl oder blutigem Erbrechen, Zeichen einer schweren Magenblutung, müssen Sie sofort den Arzt benachrichtigen,
- Magen- und Darmgeschwüre, die sehr selten zu einem Durchbruch führen können.

Sehr selten:

- Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Nervensystem

- Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Blut

- Blutungen, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann bis zu 8 Tagen nach der Einnahme anhalten.
- Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen, wie z. B. Gehirnblutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulation (blutgerinnungshemmende Arzneimittel) berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen der Haut

Sehr selten:

- Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema Exsudativum Multiforme).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anfälle von Atemnot, evtl. mit Blutdruckabfall, allergischer Schock, Schwellungen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf (Quincke-Ödem) vor allem bei Asthmatikern.

Sollten Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, soll Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nicht nochmals eingenommen werden.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Hinweis

Nicht über 25 °C und dicht verschlossen aufbewahren.

9.6 Weitere Informationen

Was Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg enthält:

Der Wirkstoff von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg ist Acetylsalicylsäure.

1 Tablette enthält 500 mg Acetylsalicylsäure.

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angaben entsprechend der Zusammensetzung]

Wie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg aussieht und Inhalt der Packung

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg ist in Packungen mit [Stückzahl/Tabletten] erhältlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen [optional zu ergänzen: (wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen)],
- Fieber.

Bitte beachten Sie die Angaben für Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 10.4).

10.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

[soweit die Tabletten teilbar sind, ggf. ist die erste Zeile der Tabelle zu streichen]

Alter	Einzel-dosis	Tagesgesamtdosis
Kinder 6 bis 14 Jahre	0,5 bis 1 Tablette (entsprechend 250 bis 500 mg Acetylsalicylsäure)	1,5 bis 3 Tabletten (entsprechend 750 bis 1 500 mg Acetylsalicylsäure)
Jugendliche und Erwachsene	1 bis 2 Tabletten (entsprechend 500 bis 1 000 mg Acetylsalicylsäure)	3 bis 6 Tabletten (entsprechend 1 500 bis 3 000 mg Acetylsalicylsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 bis 8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.

Die Tabletten bitte mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) einnehmen. Dies fördert den Wirkungseintritt.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sollten bei der Behandlung von Fieber nicht länger als 3 Tage und bei der Behandlung von Schmerzen nicht länger als 4 Tage ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat angewendet werden.

10.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg,
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde,
- bei akuten Magen- und Darmgeschwüren,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Leber- und Nierenversagen,
- bei schwerer nicht eingestellter Herzinsuffizienz,
- bei Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche,
- in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft,
- bei schwerer Herzinsuffizienz,
- bei aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren/Hämorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen,
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren.

10.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur mit Vorsicht anwenden

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- bei Bestehen von Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen [Nasenpolypen], chronischen Atemwegserkrankungen,
- bei gleichzeitiger Therapie mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln,
- bei Magen- oder Darmgeschwüren oder Magen- und Darmblutungen in der Vorgeschichte,

- bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen); es kann zur Verlängerung der Blutungszeit kommen.

Gastrointestinale Wirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden.

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, berichtet worden.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere zu Blutungen oder Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikoide, Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 10.3 Gegenanzeigen) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine Behandlung mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 10.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Worauf müssen Sie noch achten?

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Unterhalten der Kopfschmerzen führen können.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn Sie mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert einnehmen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms sein, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

10.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko

- Antikoagulanzen, z. B. Cumarin, Heparin. Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolyse-Therapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen aufmerksam geachtet werden.
- Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. Ticlopidin.
- Systemische Glucokortikoide (mit Ausnahme von Hydrokortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison) oder bei Alkoholkonsum:
Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen erhöht.
- Andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag).
- Digoxin.
- Antidiabetika: Der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Methotrexat.
- Valproinsäure.

Abschwächung der Wirkung

- Diuretika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag).
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag).
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

10.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie auf kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryofetaler Letalität führt. Ferner wurde über erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Acetylsalicylsäure nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;

die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann,
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Salicylate und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, ist bei gelegentlicher Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestillt werden.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/-Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

10.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Verdauungstrakt

Häufig:

Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten:

Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung oder Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, Acetylsalicylsäure abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Sehr selten:

Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Nervensystem

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Blut

Blutungen, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen, mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann bis zu bis 8 Tagen nach der Einnahme anhalten.

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen, wie z. B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödeme vor allem bei Asthmatikern.

Erkrankungen der Haut

Sehr selten:

Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema exsudativum multiforme).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.9 Überdosierung

Mit einer Intoxikation muss bei älteren Personen und vor allem bei Kleinkindern gerechnet werden (therapeutische Überdosierung oder häufige versehentliche Intoxikationen können bei ihnen tödlich wirken).

Symptomatologie

Mäßige Intoxikation:

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung abgestellt werden.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

Notfallbehandlung

- Sofortige Einweisung in die Fachabteilung des Krankenhauses,
- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle,
- Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes,
- Forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5 bis 8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene) bzw. > 300 mg/l (2,2 mmol/l) (Kinder),
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation,
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten,
- Weitere symptomatische Behandlung.

10.10 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.10.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika

ATC-Code: N02BA01

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclo-Oxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,5 und 1,0 g wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur, wie z. B. bei Erkältung oder Grippe, zur Temperatursenkung und zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen.

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans angewendet. Dafür werden generell hohe Dosierungen von 4 bis 8 g pro Tag auf mehrere Einzeldosen verteilt benutzt.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten blockiert. Dafür werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

10.10.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Während und nach der Resorption wird Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach 10 bis 20 Minuten beziehungsweise 0,3 bis 2 Stunden erreicht.

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 bis 3 Stunden, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 Stunden beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

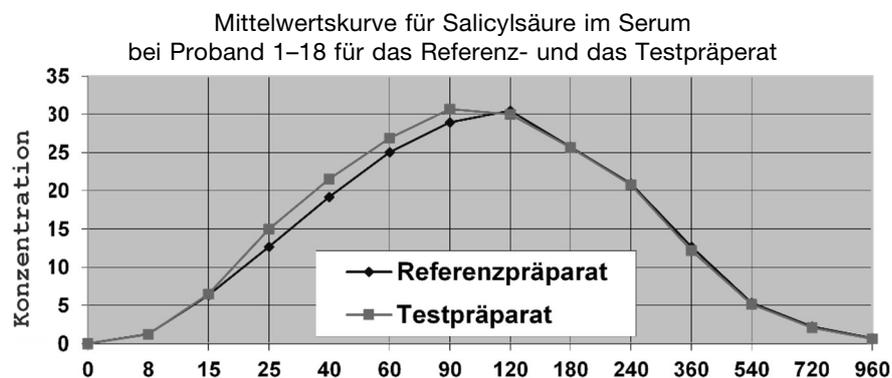
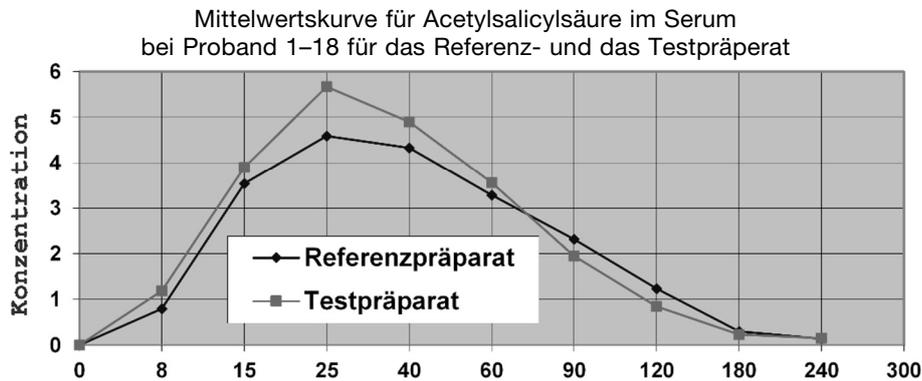
Bioverfügbarkeit:

Eine im Jahr 1995 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, crossover) an 18 Probanden (21 bis 35 Jahre) ergab nach einmaliger Gabe von einer Tablette (entsprechend 500 mg Acetylsalicylsäure) im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte für Acetylsalicylsäure und den Hauptmetaboliten Salicylsäure:

	Testpräparat	Referenzpräparat
<u>Acetylsalicylsäure</u>		
Maximale Plasmakonzentration: c _{max} : [mg/l]	6,5 ± 2,3	5,8 ± 2,6
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration: t _{max} : [min]	6 ± 16	49 ± 32
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve: AUC _{0-∞t} : [min·mg/l]	394 ± 74	398 ± 70
<u>Salicylsäure</u>		
Maximale Plasmakonzentration: c _{max} : [mg/l]	33 ± 4,9	32 ± 5,4
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration: T _{max} : [min]	97 ± 31	110 ± 33
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve: AUC _{0-∞t} : [min·mg/l]	10513 ± 2523	10542 ± 2262

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



10.10.4 Präklinische Daten zu Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert. Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen außer Nierenschäden bei hohen Dosierungen keine weiteren Organschädigungen gezeigt. Acetylsalicylsäure wurde ausführlich in vitro und in vivo bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Gleiches gilt für Untersuchungen zur Kanzerogenität. Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

10.11 Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.12 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C und dicht verschlossen lagern.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

26. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt laufende Nummer 65, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ascorbinsäure

2 Darreichungsform

Pulver.

3 Behältnisse

Dosen aus Polypropylen.

Messgefäße zum Abmessen der vorgeschriebenen Substanzmenge.

4 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

4.1 Zulassungsnummer

2299.98.98

4.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Auflösen.

4.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25 °C lagern.

5 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

5.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

ALIMENTÄRES SYSTEM UND STOFFWECHSEL – VITAMINE – ASCORBINSÄURE (VITAMIN C), INKL. KOMBINATIONEN – Ascorbinsäure (Vitamin C), rein – Ascorbinsäure (Vitamin C).

5.2 Anwendungsgebiete

Vorbeugung und Behandlung von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können (Präskorbut, Skorbut, Moeller-Barlow-Krankheit).

5.3 Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen Ascorbinsäure, bei Nierensteinen aus Oxalat und bei bestimmten Erkrankungen, bei denen zu viel Eisen im Körper gespeichert wird (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie) darf Ascorbinsäure erst nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden.

Die angegebenen Dosierungen sollen in Schwangerschaft und Stillzeit nicht überschritten werden.

Ascorbinsäure wird in die Muttermilch sezerniert und passiert die Plazentaschranke.

5.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei der Einnahme hoher Dosen von Ascorbinsäure (mehr als 4 g täglich) wurden bei Patienten mit einer bestimmten erblichen Störung des Stoffwechsels der roten Blutkörperchen (erythrozytärer Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel) in Einzelfällen zum Teil schwere Hämolysen (Auflösung der roten Blutkörperchen) beobachtet. Eine Überschreitung der angegebenen Dosierungen ist daher zu vermeiden.

Bei Neigung zur Nierensteinbildung besteht bei der Einnahme von Ascorbinsäure in hoher Dosierung die Gefahr der Bildung von Calciumoxalatsteinen. Patienten mit wiederkehrender Nierensteinbildung wird empfohlen, nicht mehr als 100 bis 200 mg Ascorbinsäure pro Tag aufzunehmen (siehe auch Abschnitt 5.3 Gegenanzeigen).

Bei Patienten mit hochgradiger Nierenfunktionsstörung bzw. bei Dialysepatienten sollte eine Aufnahme von 50 bis 100 mg Ascorbinsäure pro Tag nicht überschritten werden, da sonst der Oxalatspiegel im Blut zu stark ansteigen kann und sich in den Nieren Oxalatkristalle bilden können. Befragen Sie bitte hierzu Ihren Arzt.

5.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

- Ascorbinsäure in Dosen von 1 g pro Tag erhöht die Aufnahme oraler Kontrazeptiva (empfangnisverhütende Mittel/Estrogenpräparate).
- Corticosteroide und Calcitonin erhöhen den Vitamin-C-Verbrauch.
- Salze der Salicylsäure, wie Acetylsalicylsäure, hemmen die Aufnahme von Ascorbinsäure aus dem Darm-Trakt.
- Antibiotika, wie Tetracycline, hemmen die Verwertung von Ascorbinsäure in den Körperzellen.
- Acetylsalicylsäure, Barbiturate, wie Phenobarbital, und Antibiotika, wie Tetracycline, erhöhen die Ascorbinsäure-Ausscheidung in den Urin.
- Ascorbinsäure kann die Wirksamkeit von blutverdünnenden Arzneimitteln (z. B. Warfarin) und der Phentiazin Antipsychotika, wie Fluphenazin, vermindern.
- Die Zufuhr hoher Dosen von Ascorbinsäure über längere Zeit kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wechselwirkung von Disulfiram und Alkohol beeinflussen.
- Die Einnahme von hohen Ascorbinsäure-Dosen zusammen mit Eisen-Präparaten verstärkt die Eisen-Resorption und kann dadurch zu einem erhöhten Eisen-Spiegel führen.
- Die Einnahme von hohen Ascorbinsäure-Dosen zusammen mit Aluminium (z. B. Antazida wie Aluminiumhydroxid, Magaldrat) kann eine erhöhte Aluminium-Resorption verursachen.
- Ascorbinsäure kann die Menge an Cyclosporin A, einem Immunsuppressivum, im Blut verringern.

5.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden zur Vorbeugung von Vitamin-C-Mangelzuständen von Erwachsenen 50 bis 200 mg Ascorbinsäure pro Tag eingenommen. Kinder erhalten 30 bis 50 mg Ascorbinsäure pro Tag.

Zur Behandlung von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen erhalten Erwachsene bis zum Abklingen der Symptome 200 bis 1 000 mg Ascorbinsäure pro Tag. Kinder erhalten 3-mal täglich je 100 mg Ascorbinsäure für eine Woche, dann täglich 100 mg Ascorbinsäure bis zum Abklingen der Symptome.

Ascorbinsäure wird mit Hilfe des beiliegenden Messgefäßes dosiert und in Wasser gelöst eingenommen.

[Die Dosierangaben sind an das beigegefügte Messgefäß anzupassen.]

Dauer der Anwendung

Ascorbinsäure sollte nur solange eingenommen werden, wie ein erhöhter Ascorbinsäurebedarf besteht.

Über die Dauer der Anwendung von Ascorbinsäure zur Behandlung von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen entscheidet der behandelnde Arzt.

5.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Zur Gefahr von Hämolysen und Nierensteinbildung siehe Abschnitt 5.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise.

Bei Schmerzen in der Nierengegend oder erschwertem Wasserlassen nach einer hohen Dosis von Ascorbinsäure ist unverzüglich ein Arzt zu verständigen.

Nach Einnahme zu hoher Dosen kann Durchfall auftreten, begleitet von entsprechenden Magen-Darm-Beschwerden. Die Einnahme von Ascorbinsäure wird dann unterbrochen. Andere Maßnahmen sind im Allgemeinen nicht notwendig.

5.8 Nebenwirkungen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Atembeschwerden, allergische Hautreaktionen) beobachtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5.9 Weitere Informationen

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

27. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 66, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ascorbinsäure-Tabletten 100 mg

2 Darreichungsform

Tabletten.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weißer, nichtüberzogener Tabletten.

3.2 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Ascorbinsäure.

3.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt mindestens ein Jahr.

4 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas.

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

2299.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

5.3 Hinweis

Vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25 °C lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

ALIMENTÄRES SYSTEM UND STOFFWECHSEL – VITAMINE – ASCORBINSÄURE (VITAMIN C), INKL. KOMBINATIONEN – Ascorbinsäure (Vitamin C), rein – Ascorbinsäure (Vitamin C).

6.2 Anwendungsgebiete

Vorbeugung und Behandlung von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können (Präskorbut, Skorbut, Moeller-Barlow-Krankheit).

6.3 Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen Ascorbinsäure, bei Nierensteinen aus Oxalat und bei bestimmten Erkrankungen, bei denen zu viel Eisen im Körper gespeichert wird (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie) darf Ascorbinsäure erst nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden.

Die angegebenen Dosierungen sollen in Schwangerschaft und Stillzeit nicht überschritten werden.

Ascorbinsäure wird in die Muttermilch sezerniert und passiert die Plazentaschranke.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei der Einnahme hoher Dosen von Ascorbinsäure (mehr als 4 g täglich) wurden bei Patienten mit einer bestimmten erblichen Störung des Stoffwechsels der roten Blutkörperchen (erythrozytärer Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel) in Einzelfällen zum Teil schwere Hämolysen (Auflösung der roten Blutkörperchen) beobachtet. Eine Überschreitung der angegebenen Dosierungen ist daher zu vermeiden.

Bei Neigung zur Nierensteinbildung besteht bei der Einnahme von Ascorbinsäure in hoher Dosierung die Gefahr der Bildung von Calciumoxalatsteinen. Patienten mit wiederkehrender Nierensteinbildung wird empfohlen, nicht mehr als 100 bis 200 mg Ascorbinsäure pro Tag aufzunehmen (siehe auch Abschnitt 6.3 Gegenanzeigen).

Bei Patienten mit hochgradiger Nierenfunktionsstörung und bei Dialysepatienten sollte eine Aufnahme von 50 bis 100 mg Ascorbinsäure pro Tag nicht überschritten werden, da sonst der Oxalatspiegel im Blut zu stark ansteigen kann und sich in den Nieren Oxalatkristalle bilden können. Befragen Sie bitte hierzu Ihren Arzt.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

- Ascorbinsäure in Dosen von 1 g pro Tag erhöht die Aufnahme oraler Kontrazeptiva (empfangnisverhütende Mittel/Estrogenpräparate).
- Corticosteroide und Calcitonin erhöhen den Ascorbinsäure-Verbrauch.
- Salze der Salicylsäure, wie Acetylsalicylsäure, hemmen die Aufnahme von Ascorbinsäure aus dem Darm-Trakt.
- Antibiotika, wie Tetracycline, hemmen die Verwertung von Ascorbinsäure in den Körperzellen.
- Acetylsalicylsäure, Barbiturate, wie Phenobarbital, und Antibiotika, wie Tetracycline, erhöhen die Ascorbinsäure-Ausscheidung in den Urin.
- Ascorbinsäure kann die Wirksamkeit von blutverdünnenden Arzneimitteln (z. B. Warfarin) und der Phentiazin Antipsychotika, wie Fluphenazin, vermindern.
- Die Zufuhr hoher Dosen von Ascorbinsäure über längere Zeit kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wechselwirkung von Disulfiram und Alkohol beeinflussen.
- Die Einnahme von hohen Ascorbinsäure-Dosen zusammen mit Eisen-Präparaten verstärkt die Eisen-Resorption und kann dadurch zu einem erhöhten Eisen-Spiegel führen.
- Die Einnahme von hohen Ascorbinsäure-Dosen zusammen mit Aluminium (z. B. Antazida wie Aluminiumhydroxid, Magaldrat) kann eine erhöhte Aluminium-Resorption verursachen.
- Ascorbinsäure kann die Menge an Cyclosporin A, einem Immunsuppressivum, im Blut verringern.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene zur Vorbeugung von Vitamin-C-Mangelzuständen täglich 1 bis 2 Tabletten ein (entsprechend 100 bis 200 mg Ascorbinsäure pro Tag). Kinder erhalten maximal eine halbe Tablette (entsprechend 50 mg Ascorbinsäure) pro Tag.

Zur Behandlung von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen nehmen Erwachsene bis zum Abklingen der Symptome 1- bis 5-mal täglich 2 Tabletten ein (entsprechend 200 bis 1 000 mg Ascorbinsäure pro Tag). Kinder erhalten 3-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 300 mg Ascorbinsäure pro Tag) für eine Woche, dann täglich 1 Tablette (entsprechend 100 mg Ascorbinsäure pro Tag) bis zum Abklingen der Symptome.

Die Tabletten werden gelutscht, gekaut oder mit Wasser eingenommen.

Hinweis

Ascorbinsäure-Tabletten 100 mg sollte nur solange eingenommen werden, wie ein erhöhter Ascorbinsäure-Bedarf besteht. Über die Dauer der Anwendung von Ascorbinsäure-Tabletten 100 mg zur Behandlung von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen entscheidet der behandelnde Arzt.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Zur Gefahr von Hämolyse und Nierensteinbildung siehe Abschnitt 6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise.

Bei Schmerzen in der Nierengegend oder erschwertem Wasserlassen nach einer hohen Dosis von Ascorbinsäure-Tabletten 100 mg ist unverzüglich ein Arzt zu verständigen.

Nach Einnahme zu hoher Dosen kann Durchfall auftreten, begleitet von entsprechenden Magen-Darm-Beschwerden. Die Einnahme von Ascorbinsäure-Tabletten 100 mg wird dann unterbrochen. Andere Maßnahmen sind im Allgemeinen nicht notwendig.

6.8 Nebenwirkungen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Atembeschwerden, allergische Hautreaktionen) beobachtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

6.9 Weitere Informationen

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

28. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 77, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg

2 Darreichungsform

Kapseln.

3 Zusammensetzung

Enthält 30 mg Codeinphosphathemihydrat entsprechend 22,6 mg Codein (wasserfreie Base).

4 Herstellungsvorschrift

Entfällt.

5 Inprozesskontrollen

Entfällt.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Kapseln.

6.2 Auflösungs geschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen 75 Prozent (Q) der pro Kapsel deklarierten Menge Codeinphosphat aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 900 ml Wasser.

Methode: Blattrührer-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Codeinphosphat x 1/2 H₂O.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.

7 Behältnisse

Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz als geeignete kindergesicherte Verpackung.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2599.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweis

Verschreibungspflichtig.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild haben wie Sie.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg beachten?

9.3 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg und wofür wird es angewendet?

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg ist ein Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung von Reizhusten.

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg wird angewendet zur symptomatischen Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten).

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat Kapseln 30 mg beachten?

9.2.1 Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich gegenüber bzw. allergisch auf Codein oder einen der sonstigen Bestandteile von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg sind,
- wenn Sie eine funktionelle Atemschwäche (Ateminsuffizienz) oder Atemhemmung (Atemdepression) haben,
- wenn Sie einen akuten Asthmaanfall erleiden,
- wenn Sie einen chronischen Husten haben, der z. B. ein Warnzeichen für ein beginnendes Asthma bronchiale sein kann, worauf insbesondere bei Kindern zu achten ist,
- von Kindern unter 12 Jahren,
- wenn Sie kurz vor der Niederkunft stehen,
- wenn Sie stillen,
- wenn Sie wissen, dass Sie Codein sehr rasch zu Morphin verstoffwechseln,
- wenn bei Ihnen eine drohende Frühgeburt festgestellt wurde,
- bei tiefer Bewusstlosigkeit (Koma).

9.2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg ist erforderlich,

- wenn Sie von Opioiden abhängig sind,
- wenn Sie unter Bewusstseinsstörungen leiden,
- wenn Sie Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen, die mit erhöhtem Hirndruck einhergehen) und Störungen der Atemfunktion haben,
- wenn Ihnen die Gallenblase entfernt wurde (Zustand nach Cholezystektomie),
- bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- bei älteren Patienten,
- bei höheren Dosen, wenn Sie unter niedrigem Blutdruck aufgrund von Flüssigkeitsmangel leiden.

Abhängig von der individuellen Fähigkeit, Codein abzubauen, kann es auch bei von Ihrem Arzt empfohlenen Dosen von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zu Zeichen einer Überdosierung kommen. Falls Sie Symptome wie Sehstörungen, Benommenheit, Müdigkeit, Magenschmerzen oder Kreislaufprobleme feststellen, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

Kinder

Kinder im Alter von unter 12 Jahren dürfen Codein nicht einnehmen.

Jugendliche ab 12 Jahren

Codein wird bei Jugendlichen mit eingeschränkter Atemfunktion zur Behandlung von Husten oder Erkältung nicht empfohlen.

Codein wird durch ein Enzym in der Leber zu Morphin umgewandelt. Morphin ist die Substanz, die die Wirkungen des Codein hervorruft. Einige Personen verfügen über eine abgewandelte Form dieses Enzyms, was unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Bei einigen Personen entsteht kein Morphin oder nur in sehr geringen Mengen und es wird keine ausreichende Wirkung auf ihre Hustensymptome erreicht. Bei anderen Personen wiederum ist es wahrscheinlicher, dass bei ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, da eine sehr hohe Menge Morphin gebildet wird. Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und holen Sie sofort ärztlichen Rat ein: langsame oder flache Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, enge Pupillen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Codeinphosphat-Kapseln 30 mg beeinflusst werden.

Zu verstärkter Müdigkeit, Benommenheit und Dämpfung des Atemantriebs kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg mit folgenden Mitteln kommen:

Beruhigungs- und Schlafmitteln, Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Mitteln zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika wie z. B. Promethazin, Meclozin), blutdrucksenkenden Mitteln (Antihypertonika).

Durch bestimmte Mittel gegen Depressionen (trizyklische Antidepressiva), wie z. B. Imipramin, Amitriptylin und Opipramol, kann eine codeinbedingte Beeinträchtigung der Atmung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Mitteln gegen Depressionen (MAO-Hemmern), wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorherbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat Kapseln 30 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bestimmte stark wirksame Schmerzmittel wie z. B. Buprenorphin, Pentacozin (sogenannte partielle Opioidagonisten/-antagonisten) können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg abschwächen.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit in der Folge erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken. Codeinphosphat-Kapseln 30 mg vermindert zusammen mit Alkohol die Fähigkeit zur Lösung komplexer Aufgaben und das Konzentrationsvermögen (psychomotorische Leistungsfähigkeit) stärker als die Einzelstoffe.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Codeinphosphat-Kapseln 30 mg nur auf ausdrückliche Verordnung Ihres Arztes einnehmen, da unerwünschte Wirkungen auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes nicht ausgeschlossen werden können.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt dürfen Sie Codeinphosphat-Kapseln 30 mg nicht anwenden, da der in Codeinphosphat-Kapseln 30 mg enthaltene Wirkstoff Codein vom ungeborenen Kind aufgenommen wird und beim Neugeborenen zu Atemstörungen führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg kann sich eine Codeinabhängigkeit des ungeborenen Kindes entwickeln. Berichte über Entzugserscheinungen beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Drittel der Schwangerschaft liegen vor.

Bitte wenden Sie sich daher umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, um gemeinsam über eine Fortsetzung oder eine Umstellung der Therapie zu beraten.

Stillzeit

Nehmen Sie Codein nicht ein, wenn Sie stillen. Codein und Morphin gehen in die Muttermilch über.

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, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

9.3 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Codeinphosphat-Kapseln 30 mg immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wie und wann sollten Sie Codeinphosphat-Kapseln 30 mg einnehmen?

Die Kapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene erhalten 1 bis 2 Kapseln Codeinphosphat-Kapseln 30 mg (entsprechend 22 bzw. 44 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 8 Kapseln Codeinphosphat-Kapseln 30 mg (entsprechend 176 mg Codein).

Hinweis

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflicht) können größere Dosierungsabstände erforderlich sein, weil die Ausscheidung von Codein verlangsamt erfolgt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zu stark oder zu schwach ist.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

9.3.1 Wenn Sie eine größere Menge Codeinphosphat-Kapseln 30 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die extreme Verringerung des Atemantriebs. Die Symptome gleichen weitgehend denen der akuten Morphinvergiftung mit extremer Schläfrigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit. Gleichzeitig treten in der Regel enge Pupillen, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Harn- und Stuhilverhalten auf. Unterversorgung mit Sauerstoff (Zyanose, Hypoxie), kalte Haut, herabgesetzte Muskelspannung und fehlende Reflexe kommen vor, mitunter auch Verlangsamung der Herzfrequenz und Blutdruckabfall; gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, nur Krämpfe auf.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Codeinphosphat-Kapseln 30 mg ist in jedem Fall sofort ein Arzt zu verständigen.

9.3.2 Wenn Sie die Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Codeinphosphat-Kapseln 30 mg Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Haut

Gelegentlich: Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (urtikarielles Exanthem).

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Verstopfung (Obstipation).

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

Bei höheren Dosen oder bei besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die Fähigkeit zur optischen Fixierung von Gegenständen (vasomotorische Koordination) und die Sehleistung verschlechtert sein.

Ebenfalls können Störungen des Atemantriebes (Atemdepression) und krankhafte Hochstimmung (Euphorie) auftreten.

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskelspannungszustand (Muskeltonus) der unwillkürlichen Muskeln (glatten Muskulatur) z. B. Darmmuskulatur oder Harnblasenmuskulatur erhöhen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Vergiftungen können Ohnmachtsanfälle (Synkopen) und Blutdruckabfall auftreten, bei Patienten mit bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödemen gerechnet werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Packmittel] angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

9.6 Weitere Informationen

Der wirksame Bestandteil ist Codein (unter dem Begriff Codein wird die wasserfreie Base verstanden).

1 Kapsel Codeinphosphat-Kapseln 30 mg enthält 22,6 mg Codein.

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angaben entsprechend der Zusammensetzung]

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg ist in Packungen mit [Gewicht oder Rauminhalt oder Stückzahl/Darreichungsform] erhältlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

RESPIRATIONSTRAKT – HUSTEN- UND ERKÄLTUNGSPRÄPARATE – ANTITUSSIVA, EXKL. KOMBINATIONEN MIT EXPEKTORANZIEN – Opium-Alkaloide und Derivate – Codein.

10.3 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

10.4 Gegenanzeigen

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Codein oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Ateminsuffizienz,
- Atemdepression,
- Pneumonie,
- akutem Asthmaanfall,
- Koma,
- Kindern unter 12 Jahren,
- nahender Geburt,
- drohender Fehlgeburt,
- tiefer Bewusstlosigkeit,
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 10.7).

10.4.1 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck) und der Atemfunktion,
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- älteren Patienten,
- chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte Codeinphosphat-Kapseln 30 mg nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthmas bronchiale sein, daher ist Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

Codein besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei vorher bestehender Opioidabhängigkeit (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 und Abhängigkeit von Codein.

Codeinhaltige 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 nach einer Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzfarktähnliche 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 therapeutische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 Prozent 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 können auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, 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 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich z. B. 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.

10.5 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Haut

Gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem.

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation.

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

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

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

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Intoxikationen können Synkopen und Blutdruckabfall auftreten; bei Patienten mit vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödemen gerechnet werden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln, wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin) und Antihypertonika kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Codeinphosphat-Kapseln 30 mg zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (über additive Wirkung der Einzelkomponenten).

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

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten, wie z. B. Buprenorphin oder Pentacozin, ist eine Wirkungsabschwächung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

10.7 Warnhinweise

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein, vor. Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten 3 Monate, nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioidabhängigkeit des Fetus entwickeln. Berichte über Entzugssymptome beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit

Codeinphosphat-Kapseln 30 mg darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 10.4).

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 ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolizer) vom CYP2D6 Phänotyp 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.

Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Im Allgemeinen ist eine einmalige Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 30 mg in der empfohlenen Dosierung mit dem Stillen zu vereinbaren. Jedoch können unerwünschte Wirkungen auf den Säugling bei einer wiederholten Behandlung während der Stillzeit nicht ausgeschlossen werden. Ist eine derartige Therapie erforderlich, ist das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Es muss auf Nebenwirkungen geachtet werden wie Trinkschwäche, Somnolenz oder Lethargie, die auf eine Morphin-Intoxikation hindeuten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Codein kann das Reaktionsvermögen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt werden.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.9 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Reizhusten ist die Dosierung je nach Ausprägung von Hustenfrequenz und -stärke dem Krankheitsbild innerhalb der vorgegebenen Dosierungsgrenzen von 1 bis 44 mg Codein pro Tag mit einer Tagesmaximaldosis von 200 mg Codein anzupassen.

Danach erhalten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene 1 bis 2 Codeinphosphat-Kapseln 30 mg (entsprechend 22,6 bzw. 44 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 8 Kapseln Codeinphosphat-Kapseln 30 mg (entsprechend 176 mg Codein).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

10.10 Art der Anwendung

Die Kapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel einer Überdosierung

Symptome

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.

Therapie

Als Antidot stehen Opioidantagonisten (z. B. Naloxonhydrochlorid) zur Verfügung. Nach deren Verabreichung ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da die Wirkdauer der Opioidantagonisten kürzer ist als die des Codeins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit

Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: R05DA04

Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opioidagonistischen Eigenschaften, das früher aus Schlafmohn gewonnen wurde. Es wirkt dosisabhängig zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkungen werden zum Teil über die Bindung an supraspinale Opioidrezeptoren (μ -Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außergewöhnlich niedrige Affinität zu den Opioidrezeptoren besitzt. Ein Teil der Wirkungen wird über den Metaboliten Morphin vermittelt.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird.

Codein wird vorrangig in der Leber bei großen interindividuellen Unterschieden metabolisiert. Hauptmetaboliten im Plasma sind Morphin, Norcodein sowie die Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen renal in Form der Morphin- und Codeinkonjugate; etwa 10 Prozent Codein werden unverändert renal ausgeschieden. Die Codein-Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen bei 3 bis 5 Stunden, bei bestehender Niereninsuffizienz verlängert sie sich auf 9 bis 18 Stunden; auch im Alter ist die Elimination von Codein verlangsamt.

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

Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

10.13 Sonstige Hinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

29. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 78, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Codeinphosphat-Kapseln 50 mg

2 Darreichungsform

Kapseln.

3 Zusammensetzung

Enthält 50 mg Codeinphosphathemihydrat entsprechend 36,8 mg Codein (wasserfreie Base).

4 Herstellungsvorschrift

Entfällt.

5 Inprozesskontrollen

Entfällt.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Kapseln.

6.2 Auflösungsgeschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen 75 Prozent (Q) der pro Tablette deklarierten Menge Codeinphosphat aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 900 ml Wasser.

Methode: Blattrührer-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Codeinphosphat x ½ H₂O.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.

7 Behältnisse

Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz als geeignete kindergesicherte Verpackung.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2599.98.99.

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweis

Verschreibungspflichtig.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild haben wie Sie.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Codeinphosphat-Kapseln 50 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg beachten?

9.3 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 50 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 50 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Codeinphosphat-Kapseln 50 mg und wofür wird es angewendet?

Codeinphosphat-Kapseln 50 mg ist ein Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung von Reizhusten.

Codeinphosphat-Kapseln 50 mg wird angewendet zur symptomatischen Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten).

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg beachten?

9.2.1 Codeinphosphat-Kapseln 50 mg darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich gegenüber bzw. allergisch auf Codein oder einen der sonstigen Bestandteile von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg sind,
- wenn Sie eine funktionelle Atemschwäche (Ateminsuffizienz) oder Atemhemmung (Atemdepression) haben,
- wenn Sie einen akuten Asthmaanfall erleiden,
- wenn Sie einen chronischen Husten haben, der z. B. ein Warnzeichen für ein beginnendes Asthma bronchiale sein kann, worauf insbesondere bei Kindern zu achten ist,
- von Kindern unter 12 Jahren,
- wenn Sie kurz vor der Niederkunft stehen,
- wenn Sie stillen,
- wenn Sie wissen, dass Sie Codein sehr rasch zu Morphin verstoffwechseln,

- wenn bei Ihnen eine drohende Frühgeburt festgestellt wurde,
- bei tiefer Bewusstlosigkeit (Koma).

9.2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg ist erforderlich

- wenn Sie von Opioiden abhängig sind,
- wenn Sie unter Bewusstseinsstörungen leiden,
- wenn Sie Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen, die mit erhöhtem Hirndruck einhergehen) und Störungen der Atemfunktion haben,
- wenn Ihnen die Gallenblase entfernt wurde (Zustand nach Cholezystektomie),
- bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- bei älteren Patienten,
- bei höheren Dosen, wenn Sie unter niedrigem Blutdruck aufgrund von Flüssigkeitsmangel leiden.

Abhängig von der individuellen Fähigkeit, Codein abzubauen, kann es auch bei von Ihrem Arzt empfohlenen Dosen von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg zu Zeichen einer Überdosierung kommen. Falls Sie Symptome wie Sehstörungen, Benommenheit, Müdigkeit, Magenschmerzen oder Kreislaufprobleme feststellen, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

Kinder

Kinder im Alter von unter 12 Jahren dürfen Codein nicht einnehmen.

Jugendliche ab 12 Jahren

Codein wird bei Jugendlichen mit eingeschränkter Atemfunktion zur Behandlung von Husten oder Erkältung nicht empfohlen.

Codein wird durch ein Enzym in der Leber zu Morphin umgewandelt. Morphin ist die Substanz, die die Wirkungen des Codein hervorruft. Einige Personen verfügen über eine abgewandelte Form dieses Enzyms, was unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Bei einigen Personen entsteht kein Morphin oder nur in sehr geringen Mengen und es wird keine ausreichende Wirkung auf ihre Hustensymptome erreicht. Bei anderen Personen wiederum ist es wahrscheinlicher, dass bei ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, da eine sehr hohe Menge Morphin gebildet wird. Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und holen Sie sofort ärztlichen Rat ein: langsame oder flache Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, enge Pupillen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Codeinphosphat-Kapseln 50 mg beeinflusst werden.

Zu verstärkter Müdigkeit, Benommenheit und Dämpfung des Atemantriebs kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg mit folgenden Mitteln kommen:

Beruhigungs- und Schlafmitteln, Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Mitteln zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika, wie z. B. Promethazin oder Meclozin), blutdrucksenkenden Mitteln (Antihypertonika).

Durch bestimmte Mittel gegen Depressionen (trizyklische Antidepressiva), wie z. B. Imipramin, Amitriptylin und Opipramol, kann eine codeinbedingte Beeinträchtigung der Atmung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Mitteln gegen Depressionen (MAO-Hemmern), wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat Kapseln 50 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bestimmte stark wirksame Schmerzmittel, wie z. B. Buprenorphin, Pentacozin (sogenannte partielle Opioidagonisten/-antagonisten), können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg abschwächen.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit in der Folge erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken. Codeinphosphat-Kapseln 50 mg vermindert zusammen mit Alkohol die Fähigkeit zur Lösung komplexer Aufgaben und das Konzentrationsvermögen (psychomotorische Leistungsfähigkeit) stärker als die Einzelstoffe.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Codeinphosphat-Kapseln 50 mg nur auf ausdrückliche Verordnung Ihres Arztes einnehmen, da unerwünschte Wirkungen auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes nicht ausgeschlossen werden können.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt dürfen Sie Codeinphosphat-Kapseln 50 mg nicht anwenden, da der in Codeinphosphat-Kapseln 50 mg enthaltene Wirkstoff Codein vom ungeborenen Kind aufgenommen wird und beim Neugeborenen zu Atemstörungen führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg kann sich eine Codeinabhängigkeit des ungeborenen Kindes entwickeln. Berichte über Entzugserscheinungen beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Drittel der Schwangerschaft liegen vor.

Bitte wenden Sie sich daher umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, um gemeinsam über eine Fortsetzung oder eine Umstellung der Therapie zu beraten.

Stillzeit

Nehmen Sie Codein nicht ein, wenn Sie stillen. Codein und Morphin gehen in die Muttermilch über.

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, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

9.3 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 50 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Codeinphosphat-Kapseln 50 mg immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wie und wann sollten Sie Codeinphosphat-Kapseln 50 mg einnehmen?

Die Kapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene erhalten 1 Kapsel Codeinphosphat-Kapseln 50 mg (entsprechend 36,8 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 5 Kapseln Codeinphosphat-Kapseln 50 mg (entsprechend 184 mg Codein).

Hinweis

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflicht) können größere Dosierungsabstände erforderlich sein, weil die Ausscheidung von Codein verlangsamt erfolgt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg zu stark oder zu schwach ist.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

9.3.1 Wenn Sie eine größere Menge Codeinphosphat-Kapseln 50 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die extreme Verringerung des Atemantriebs. Die Symptome gleichen weitgehend denen der akuten Morphinvergiftung mit extremer Schläfrigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit. Gleichzeitig treten in der Regel enge Pupillen, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Harn- und Stuhlverhalten auf. Unterversorgung mit Sauerstoff (Zyanose, Hypoxie), kalte Haut, herabgesetzte Muskelspannung und fehlende Reflexe kommen vor, mitunter auch Verlangsamung der Herzfrequenz und Blutdruckabfall; gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, nur Krämpfe auf.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Codeinphosphat-Kapseln 50 mg ist in jedem Fall sofort ein Arzt zu verständigen.

9.3.2 Wenn Sie die Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Codeinphosphat-Kapseln 50 mg Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Haut

Gelegentlich: Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (urtikarielles Exanthem).

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Verstopfung (Obstipation).

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

Bei höheren Dosen oder bei besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die Fähigkeit zur optischen Fixierung von Gegenständen (visuomotorische Koordination) und die Sehleistung verschlechtert sein.

Ebenfalls können Störungen des Atemantriebes (Atemdepression) und krankhafte Hochstimmung (Euphorie) auftreten.

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskelspannungszustand (Muskeltonus) der unwillkürlichen Muskeln (glatten Muskulatur) z. B. Darmmuskulatur oder Harnblasenmuskulatur erhöhen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Vergiftungen können Ohnmachtsanfälle (Synkopen) und Blutdruckabfall auftreten. Bei Patienten mit bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödemen gerechnet werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Codeinphosphat-Kapseln 50 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Packmittel] angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

9.6 Weitere Informationen

Der wirksame Bestandteil ist Codein (unter dem Begriff Codein wird die wasserfreie Base verstanden).

1 Kapsel Codeinphosphat-Kapseln 50 mg enthält 36,8 mg Codein.

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angaben entsprechend der Zusammensetzung]

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Codeinphosphat-Kapseln 50 mg ist in Packungen mit [Gewicht oder Rauminhalt oder Stückzahl/Darreichungsform] erhältlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

RESPIRATIONSTRAKT – HUSTEN- UND ERKÄLTUNGSPRÄPARATE – ANTITUSSIVA, EXKL. KOMBINATIONEN MIT EXPEKTORANZIEN – Opium-Alkaloide und Derivate – Codein.

10.3 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

10.4 Gegenanzeigen

Codeinphosphat-Kapseln 50 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Codein oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Ateminsuffizienz,
- Atemdepression,
- Pneumonie,
- akutem Asthmaanfall,
- Koma,
- Kindern unter 12 Jahren,
- nahender Geburt,
- drohender Fehlgeburt,
- tiefer Bewusstlosigkeit,
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 10.7).

10.4.1 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Codeinphosphat-Kapseln 50 mg sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck) und der Atemfunktion,
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- älteren Patienten,
- chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte Codeinphosphat-Kapseln 50 mg nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthmas bronchiale sein, daher ist Codeinphosphat-Kapseln 50 mg zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

Codein besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei vorher bestehender Opioidabhängigkeit (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 und Abhängigkeit von Codein.

Codeinhaltige 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 nach einer Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzfarktähnliche 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 therapeutische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 Prozent 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 können auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, 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 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich z. B. 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.

10.5 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Haut

Gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem.

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation.

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

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

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

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Intoxikationen können Synkopen und Blutdruckabfall auftreten. Bei Patienten mit vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödemen gerechnet werden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln, wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin) und Antihypertonika, kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat-Kapseln 50 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Codeinphosphat-Kapseln 50 mg zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (über additive Wirkung der Einzelkomponenten).

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

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten, wie z. B. Buprenorphin oder Pentacozin, ist eine Wirkungsabschwächung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

10.7 Warnhinweise

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein, vor. Codeinphosphat-Kapseln 50 mg darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten 3 Monate, nur nach strenger Indikationstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioidabhängigkeit des Fetus entwickeln. Berichte über Entzugssymptome beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit

Codeinphosphat-Kapseln 50 mg darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 10.4).

Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein. Es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolizer) vom CYP2D6 Phänotyp 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.

Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Im Allgemeinen ist eine einmalige Anwendung von Codeinphosphat-Kapseln 50 mg in der empfohlenen Dosierung mit dem Stillen zu vereinbaren. Jedoch können unerwünschte Wirkungen auf den Säugling bei einer wiederholten Behandlung während der Stillzeit nicht ausgeschlossen werden. Ist eine derartige Therapie erforderlich, ist das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Es muss auf Nebenwirkungen geachtet werden, wie Trinkschwäche, Somnolenz oder Lethargie, die auf eine Morphin-Intoxikation hindeuten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Codein kann das Reaktionsvermögen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährdeter Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.9 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Reizhusten ist die Dosierung je nach Ausprägung von Hustenfrequenz und -stärke dem Krankheitsbild innerhalb der vorgegebenen Dosierungsgrenzen von 15 bis 44 mg Codein pro Tag mit einer Tagesmaximaldosis von 200 mg Codein anzupassen.

Danach erhalten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene 1 Kapsel Codeinphosphat-Kapseln 50 mg (entsprechend 36,8 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 5 Kapseln Codeinphosphat-Kapseln 50 mg (entsprechend 184 mg Codein).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

10.10 Art der Anwendung

Die Kapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel einer Überdosierung

Symptome

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.

Therapie

Als Antidot stehen Opioidantagonisten (z. B. Naloxonhydrochlorid) zur Verfügung. Nach deren Verabreichung ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da die Wirkdauer der Opioidantagonisten kürzer ist als die des Codeins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit

Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: R05DA04

Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opioidagonistischen Eigenschaften, das früher aus Schlafmohn gewonnen wurde. Es wirkt dosisabhängig zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkungen werden zum Teil über die Bindung an supraspinale Opioidrezeptoren (μ -Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außerordentlich niedrige Affinität zu den Opioidrezeptoren besitzt. Ein Teil der Wirkungen wird über den Metaboliten Morphin vermittelt.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird.

Codein wird vorrangig in der Leber bei großen interindividuellen Unterschieden metabolisiert. Hauptmetaboliten im Plasma sind Morphin, Norcodein sowie die Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen renal in Form der Morphin- und Codeinkonjugate; etwa 10 Prozent Codein werden unverändert renal ausgeschieden. Die Codein-Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen bei 3 bis 5 Stunden, bei bestehender Niereninsuffizienz verlängert sie sich auf 9 bis 18 Stunden; auch im Alter ist die Elimination von Codein verlangsamt.

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

Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

10.13 Sonstige Hinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

30. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 79, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Codeinphosphat-Tabletten 30 mg

2 Darreichungsform

Tabletten.

3 Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 30 mg Codeinphosphathemihydrat entsprechend 22,6 mg Codein (wasserfreie Base).

4 Herstellungsvorschrift

Entfällt.

5 Inprozesskontrollen

Entfällt.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchrille von bitterem Geschmack.

6.2 Auflösungsgeschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent (Q) der pro Tablette deklarierten Menge Codeinphosphat aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 900 ml Wasser.

Methode: Blattrührer-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Codeinphosphat x ½ H₂O.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.

7 Behältnisse

Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz als geeignete kindergesicherte Verpackung.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2599.99.98

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweis

Verschreibungspflichtig.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild haben wie Sie.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Codeinphosphat-Tabletten 30 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg beachten?

9.3 Wie ist Codeinphosphat-Tabletten 30 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Codeinphosphat-Tabletten 30 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Codeinphosphat-Tabletten 30 mg und wofür wird es angewendet?

Codeinphosphat-Tabletten 30 mg ist ein Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung von Reizhusten.

Codeinphosphat-Tabletten 30 mg wird angewendet zur symptomatischen Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten).

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat Tabletten 30 mg beachten?

9.2.1 Codeinphosphat-Tabletten 30 mg darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Codein oder einen der sonstigen Bestandteile von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg sind,
- wenn Sie eine funktionelle Atemschwäche (Ateminsuffizienz) oder Atemhemmung (Atemdepression) haben,
- wenn Sie einen akuten Asthmaanfall erleiden,
- wenn Sie einen chronischen Husten haben, der z. B. ein Warnzeichen für ein beginnendes Asthma bronchiale sein kann, worauf insbesondere bei Kindern zu achten ist,
- von Kindern unter 12 Jahren,
- wenn Sie kurz vor der Niederkunft stehen,
- wenn Sie stillen,
- wenn Sie wissen, dass Sie Codein sehr rasch zu Morphin verstoffwechseln,
- wenn bei Ihnen eine drohende Frühgeburt festgestellt wurde,
- bei tiefer Bewusstlosigkeit (Koma).

9.2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg ist erforderlich

- wenn Sie von Opioiden abhängig sind,
- wenn Sie unter Bewusstseinsstörungen leiden,
- wenn Sie Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen, die mit erhöhtem Hirndruck einhergehen) und Störungen der Atemfunktion haben,
- wenn Ihnen die Gallenblase entfernt wurde (Zustand nach Cholezystektomie),
- bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- bei älteren Patienten,
- bei höheren Dosen, wenn Sie unter niedrigem Blutdruck aufgrund von Flüssigkeitsmangel leiden.

Abhängig von der individuellen Fähigkeit, Codein abzubauen, kann es auch bei von Ihrem Arzt empfohlenen Dosen von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg zu Anzeichen einer Überdosierung kommen. Falls Sie Symptome wie Sehstörungen, Benommenheit, Müdigkeit, Magenschmerzen oder Kreislaufprobleme feststellen, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

Kinder

Kinder im Alter von unter 12 Jahren dürfen Codein nicht einnehmen.

Jugendliche ab 12 Jahren

Codein wird bei Jugendlichen mit eingeschränkter Atemfunktion zur Behandlung von Husten oder Erkältung nicht empfohlen.

Codein wird durch ein Enzym in der Leber zu Morphin umgewandelt. Morphin ist die Substanz, die die Wirkungen des Codein hervorruft. Einige Personen verfügen über eine abgewandelte Form dieses Enzyms, was unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Bei einigen Personen entsteht kein Morphin oder nur in sehr geringen Mengen und es wird keine ausreichende Wirkung auf ihre Hustensymptome erreicht. Bei anderen Personen wiederum ist es wahrscheinlicher, dass bei ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, da eine sehr hohe Menge Morphin gebildet wird. Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und holen Sie sofort ärztlichen Rat ein: langsame oder flache Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, enge Pupillen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Codeinphosphat-Tabletten 30 mg beeinflusst werden.

Zu verstärkter Müdigkeit, Benommenheit und Dämpfung des Atemantriebs kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg mit folgenden Mitteln kommen:

Beruhigungs- und Schlafmitteln, Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin oder Perphenazin), anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Mitteln zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika, wie z. B. Promethazin oder Meclozin), blutdrucksenkenden Mitteln (Antihypertonika).

Durch bestimmte Mittel gegen Depressionen (trizyklische Antidepressiva), wie z. B. Imipramin, Amitriptylin und Opipramol, kann eine codeinbedingte Beeinträchtigung der Atmung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Mitteln gegen Depressionen (MAO-Hemmern), wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat Tabletten 30 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bestimmte stark wirksame Schmerzmittel, wie z. B. Buprenorphin oder Pentacozin (sogenannte partielle Opioidagonisten/-antagonisten), können die Wirkung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg abschwächen.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit in der Folge erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken. Codeinphosphat-Tabletten 30 mg vermindert zusammen mit Alkohol die Fähigkeit zur Lösung komplexer Aufgaben und das Konzentrationsvermögen (psychomotorische Leistungsfähigkeit) stärker als die Einzelstoffe.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Codeinphosphat-Tabletten 30 mg nur auf ausdrückliche Verordnung Ihres Arztes einnehmen, da unerwünschte Wirkungen auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes nicht ausgeschlossen werden können.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt dürfen Sie Codeinphosphat-Tabletten 30 mg nicht anwenden, da der in Codeinphosphat-Tabletten 30 mg enthaltene Wirkstoff Codein vom ungeborenen Kind aufgenommen wird und beim Neugeborenen zu Atemstörungen führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg kann sich eine Codeinabhängigkeit des ungeborenen Kindes entwickeln. Berichte über Entzugserscheinungen beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Drittel der Schwangerschaft liegen vor.

Bitte wenden Sie sich daher umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, um gemeinsam über eine Fortsetzung oder eine Umstellung der Therapie zu beraten.

Stillzeit

Nehmen Sie Codein nicht ein, wenn Sie stillen. Codein und Morphin gehen in die Muttermilch über.

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, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

9.3 Wie ist Codeinphosphat-Tabletten 30 mg einzunehmen/anzuwenden?

Nehmen Sie Codeinphosphat-Tabletten 30 mg immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wie und wann sollten Sie Codeinphosphat-Tabletten 30 mg einnehmen?

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene erhalten 1 bis 2 Tabletten Codeinphosphat-Tabletten 30 mg (entsprechend 22 bzw. 44 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 8 Tabletten Codeinphosphat-Tabletten 30 mg (entsprechend 176 mg Codein).

Hinweis:

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflicht) können größere Dosierungsabstände erforderlich sein, weil die Ausscheidung von Codein verlangsamt erfolgt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg zu stark oder zu schwach ist.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

9.3.1 Wenn Sie eine größere Menge Codeinphosphat-Tabletten 30 mg eingenommen haben, als Sie sollten Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die extreme Verringerung des Atemantriebs. Die Symptome gleichen weitgehend denen der akuten Morphinvergiftung mit extremer Schläfrigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit. Gleichzeitig treten in der Regel enge Pupillen, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Harn- und Stuhlverhalten auf. Unterversorgung mit Sauerstoff (Zyanose, Hypoxie), kalte Haut, herabgesetzte Muskelspannung und fehlende Reflexe kommen vor, mitunter auch Verlangsamung der Herzfrequenz und Blutdruckabfall; gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, nur Krämpfe auf.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Codeinphosphat-Tabletten 30 mg ist in jedem Fall sofort ein Arzt zu verständigen.

9.3.2 Wenn Sie die Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Codeinphosphat-Tabletten 30 mg Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Haut

Gelegentlich: Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (urtikarielles Exanthem).

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Verstopfung (Obstipation).

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

Bei höheren Dosen oder bei besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die Fähigkeit zur optischen Fixierung von Gegenständen (visuomotorische Koordination) und die Sehleistung verschlechtert sein.

Ebenfalls können Störungen des Atemantriebes (Atemdepression) und krankhafte Hochstimmung (Euphorie) auftreten.

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskelspannungszustand (Muskeltonus) der unwillkürlichen Muskeln (glatten Muskulatur) z. B. Darmmuskulatur oder Harnblasenmuskulatur erhöhen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Vergiftungen können Ohnmachtsanfälle (Synkopen) und Blutdruckabfall auftreten. Bei Patienten mit bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödemen gerechnet werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Codeinphosphat-Tabletten 30 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Packmittel] angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

9.6 Weitere Informationen

Der wirksame Bestandteil ist Codein (unter dem Begriff Codein wird die wasserfreie Base verstanden).

1 Tablette Codeinphosphat-Tabletten 30 mg enthält 22,6 mg Codein.

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angaben entsprechend der Zusammensetzung]

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Codeinphosphat-Tabletten 30 mg ist in Packungen mit [Gewicht oder Rauminhalt oder Stückzahl/Darreichungsform] erhältlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

RESPIRATIONSTRAKT – HUSTEN- UND ERKÄLTUNGSPRÄPARATE – ANTITUSSIVA, EXKL. KOMBINATIONEN MIT EXPEKTORANZIEN – Opium-Alkaloide und Derivate – Codein.

10.3 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

10.4 Gegenanzeigen

Codeinphosphat-Tabletten 30 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Codein oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Ateminsuffizienz,
- Atemdepression,
- Pneumonie,
- akutem Asthmaanfall,
- Koma,
- Kindern unter 12 Jahren,
- nahender Geburt,
- drohender Fehlgeburt,
- tiefer Bewusstlosigkeit,
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 10.7).

10.4.1 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Codeinphosphat-Tabletten 30 mg sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck) und der Atemfunktion,
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- älteren Patienten,
- chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte Codeinphosphat-Tabletten 30 mg nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthmas bronchiale sein, daher ist Codeinphosphat-Tabletten 30 mg zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

Codein besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei vorher bestehender Opioidabhängigkeit (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 und Abhängigkeit von Codein.

Codeinhaltige 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 nach einer Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzfarktähnliche 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 therapeutische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 Prozent 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 können auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, 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 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich z. B. 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.

10.5 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Haut

Gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem.

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation.

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

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

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur erhöhen. Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Intoxikationen können Synkopen und Blutdruckabfall auftreten. Bei Patienten mit vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödem gerechnet werden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln, wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin oder Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin oder Meclozin) und Antihypertonika kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat-Tabletten 30 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Codeinphosphat-Tabletten 30 mg zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (über additive Wirkung der Einzelkomponenten).

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

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten, wie z. B. Buprenorphin oder Pentacozin, ist eine Wirkungsabschwächung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

10.7 Warnhinweise

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein, vor. Codeinphosphat-Tabletten 30 mg darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten 3 Monate, nur nach strenger Indikationstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioidabhängigkeit des Feten entwickeln. Berichte über Entzugssymptome beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit

Codeinphosphat-Tabletten 30 mg darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 10.4).

Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein. Es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolizer) vom CYP2D6 Phänotyp 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.

Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Im Allgemeinen ist eine einmalige Anwendung von Codeinphosphat-Tabletten 30 mg in der empfohlenen Dosierung mit dem Stillen vereinbar. Jedoch können unerwünschte Wirkungen auf den Säugling bei einer wiederholten Behandlung während der Stillzeit nicht ausgeschlossen werden. Ist eine derartige Therapie erforderlich, ist das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Es muss auf Nebenwirkungen geachtet werden, wie Trinkschwäche, Somnolenz oder Lethargie, die auf eine Morphin-Intoxikation hindeuten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Codein kann das Reaktionsvermögen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.9 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Reizhusten ist die Dosierung je nach Ausprägung von Hustenfrequenz und -stärke dem Krankheitsbild innerhalb der vorgegebenen Dosierungsgrenzen von 15 bis 44 mg Codein pro Tag mit einer Tagesmaximaldosis von 200 mg Codein anzupassen.

Danach erhalten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene 1 bis 2 Codeinphosphat-Tabletten 30 mg (entsprechend 22,6 bzw. 44 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 8 Tabletten Codeinphosphat-Tabletten 30 mg (entsprechend 176 mg Codein).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

10.10 Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel einer Überdosierung

Symptome

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.

Therapie

Als Antidot stehen Opioidantagonisten (z. B. Naloxonhydrochlorid) zur Verfügung. Nach deren Verabreichung ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da die Wirkdauer der Opioidantagonisten kürzer ist als die des Codeins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit

Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: R05DA04

Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opioidagonistischen Eigenschaften, das früher aus Schlafmohn gewonnen wurde. Es wirkt dosisabhängig zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkungen werden zum Teil über die Bindung an supraspinale Opioidrezeptoren (μ -Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außergewöhnlich niedrige Affinität zu den Opioidrezeptoren besitzt. Ein Teil der Wirkungen wird über den Metaboliten Morphin vermittelt.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird.

Codein wird vorrangig in der Leber bei großen interindividuellen Unterschieden metabolisiert. Hauptmetaboliten im Plasma sind Morphin, Norcodein sowie die Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen renal in Form der Morphin- und Codeinkonjugate; etwa 10 Prozent Codein werden unverändert renal ausgeschieden. Die Codein-Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen bei 3 bis 5 Stunden, bei bestehender Niereninsuffizienz verlängert sie sich auf 9 bis 18 Stunden; auch im Alter ist die Elimination von Codein verlangsamt.

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

Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

10.13 Sonstige Hinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

31. Die Monographie der Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 80, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Codeinphosphat-Tabletten 50 mg

2 Darreichungsform

Tabletten.

3 Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 50 mg Codeinphosphathemihydrat entsprechend 36,8 mg Codein (wasserfreie Base).

4 Herstellungsvorschrift

Entfällt.

5 Inprozesskontrollen

Entfällt.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Weißer, nicht überzogener Tabletten mit Bruchrille von bitterem Geschmack.

6.2 Auflösungsgeschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent (Q) der pro Tablette deklarierten Menge Codeinphosphat aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 900 ml Wasser.

Methode: Blattrührer-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Codeinphosphat x 1/2 H₂O.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.

7 Behältnisse

Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz als geeignete kindergesicherte Verpackung.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2599.98.98

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweis

Verschreibungspflichtig.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild haben wie Sie.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Codeinphosphat-Tabletten 50 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg beachten?

9.3 Wie ist Codeinphosphat-Tabletten 50 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Codeinphosphat-Tabletten 50 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Codeinphosphat-Tabletten 50 mg und wofür wird es angewendet?

Codeinphosphat-Tabletten 50 mg ist ein Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung von Reizhusten.

Codeinphosphat-Tabletten 50 mg wird angewendet zur symptomatischen Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten).

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg beachten?

9.2.1 Codeinphosphat-Tabletten 50 mg darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Codein oder einem der sonstigen Bestandteile von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg sind,
- wenn Sie eine funktionelle Atemschwäche (Ateminsuffizienz) oder Atemhemmung (Atemdepression) haben,
- wenn Sie einen akuten Asthmaanfall erleiden,
- wenn Sie einen chronischen Husten haben, der z. B. ein Warnzeichen für ein beginnendes Asthma bronchiale sein kann, worauf insbesondere bei Kindern zu achten ist,
- von Kindern unter 12 Jahren,
- wenn Sie kurz vor der Niederkunft stehen,
- wenn Sie stillen,
- wenn Sie wissen, dass Sie Codein sehr rasch zu Morphin verstoffwechseln,
- wenn bei Ihnen eine drohende Frühgeburt festgestellt wurde,
- bei tiefer Bewusstlosigkeit (Koma).

9.2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg ist erforderlich

- wenn Sie von Opioiden abhängig sind,
- wenn Sie unter Bewusstseinsstörungen leiden,
- wenn Sie Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen, die mit erhöhtem Hirndruck einhergehen) und Störungen der Atemfunktion haben,
- wenn Ihnen die Gallenblase entfernt wurde (Zustand nach Cholezystektomie),
- bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- bei älteren Patienten,
- bei höheren Dosen, wenn Sie unter niedrigem Blutdruck aufgrund von Flüssigkeitsmangel leiden.

Abhängig von der individuellen Fähigkeit, Codein abzubauen, kann es auch bei von Ihrem Arzt empfohlenen Dosen von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg zu Zeichen einer Überdosierung kommen. Falls Sie Symptome wie Sehstörungen, Benommenheit, Müdigkeit, Magenschmerzen oder Kreislaufprobleme feststellen, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

Kinder

Kinder im Alter von unter 12 Jahren dürfen Codein nicht einnehmen.

Jugendliche ab 12 Jahren

Codein wird bei Jugendlichen mit eingeschränkter Atemfunktion zur Behandlung von Husten oder Erkältung nicht empfohlen.

Codein wird durch ein Enzym in der Leber zu Morphin umgewandelt. Morphin ist die Substanz, die die Wirkungen des Codein hervorruft. Einige Personen verfügen über eine abgewandelte Form dieses Enzyms, was unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Bei einigen Personen entsteht kein Morphin oder nur in sehr geringen Mengen und es wird keine ausreichende Wirkung auf ihre Hustensymptome erreicht. Bei anderen Personen wiederum ist es wahrscheinlicher, dass bei ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, da eine sehr hohe Menge Morphin gebildet wird. Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und holen Sie sofort ärztlichen Rat ein: langsame oder flache Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, enge Pupillen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Codeinphosphat-Tabletten 50 mg beeinflusst werden:

Zu verstärkter Müdigkeit, Benommenheit und Dämpfung des Atemantriebs kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg mit folgenden Mitteln kommen:

Beruhigungs- und Schlafmitteln, Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin oder Perphenazin), anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Mitteln zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika, wie z. B. Promethazin oder Meclozin), blutdrucksenkenden Mitteln (Antihypertonika).

Durch bestimmte Mittel gegen Depressionen (trizyklische Antidepressiva), wie z. B. Imipramin, Amitriptylin und Opipramol, kann eine codeinbedingte Beeinträchtigung der Atmung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Mitteln gegen Depressionen (MAO-Hemmern), wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat-Tabletten 50 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bestimmte stark wirksame Schmerzmittel, wie z. B. Buprenorphin oder Pentacozin (sogenannte partielle Opioidagonisten/-antagonisten), können die Wirkung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg abschwächen.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit in der Folge erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken. Codeinphosphat-Tabletten 50 mg vermindert zusammen mit Alkohol die Fähigkeit zur Lösung komplexer Aufgaben und das Konzentrationsvermögen (psychomotorische Leistungsfähigkeit) stärker als die Einzelstoffe.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Codeinphosphat-Tabletten 50 mg nur auf ausdrückliche Verordnung Ihres Arztes einnehmen, da unerwünschte Wirkungen auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes nicht ausgeschlossen werden können.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt dürfen Sie Codeinphosphat-Tabletten 50 mg nicht anwenden, da der in Codeinphosphat-Tabletten 50 mg enthaltene Wirkstoff Codein vom ungeborenen Kind aufgenommen wird und beim Neugeborenen zu Atemstörungen führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg kann sich eine Codeinabhängigkeit des ungeborenen Kindes entwickeln. Berichte über Entzugserscheinungen beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Drittel der Schwangerschaft liegen vor.

Bitte wenden Sie sich daher umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, um gemeinsam über eine Fortsetzung oder eine Umstellung der Therapie zu beraten.

Stillzeit

Nehmen Sie Codein nicht ein, wenn Sie stillen. Codein und Morphin gehen in die Muttermilch über.

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, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

9.3 Wie ist Codeinphosphat-Tabletten 50 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Codeinphosphat-Tabletten 50 mg immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wie und wann sollten Sie Codeinphosphat-Tabletten 50 mg einnehmen?

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene erhalten 1 Tablette Codeinphosphat-Tabletten 50 mg (entsprechend 36,8 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 5 Tabletten Codeinphosphat-Tabletten 50 mg (entsprechend 184 mg Codein).

Hinweis

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflicht) können größere Dosierungsabstände erforderlich sein, weil die Ausscheidung von Codein verlangsamt erfolgt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg zu stark oder zu schwach ist.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

9.3.1 Wenn Sie eine größere Menge Codeinphosphat-Tabletten 50 mg eingenommen haben, als Sie sollten
Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die extreme Verringerung des Atemantriebs. Die Symptome gleichen weitgehend denen der akuten Morphinvergiftung mit extremer Schläfrigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit. Gleichzeitig treten in der Regel enge Pupillen, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Harn- und Stuhilverhalten auf. Unterversorgung mit Sauerstoff (Zyanose, Hypoxie), kalte Haut, herabgesetzte Muskelspannung und fehlende Reflexe kommen vor, mitunter auch Verlangsamung der Herzfrequenz und Blutdruckabfall; gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, nur Krämpfe auf.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Codeinphosphat-Tabletten 50 mg ist in jedem Fall sofort ein Arzt zu verständigen.

9.3.2 Wenn Sie die Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Codeinphosphat-Tabletten 50 mg Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Haut

Gelegentlich: Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (urtikarielles Exanthem).

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Verstopfung (Obstipation).

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Schlafstörungen.

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

Bei höheren Dosen oder bei besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die Fähigkeit zur optischen Fixierung von Gegenständen (visuomotorische Koordination) und die Sehleistung verschlechtert sein.

Ebenfalls können Störungen des Atemantriebes (Atemdepression) und krankhafte Hochstimmung (Euphorie) auftreten.

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskelspannungszustand (Muskeltonus) der unwillkürlichen Muskeln (glatten Muskulatur) z. B. Darmmuskulatur oder Harnblasenmuskulatur erhöhen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Vergiftungen können Ohnmachtsanfälle (Synkopen) und Blutdruckabfall auftreten. Bei Patienten mit bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödem gerechnet werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung

Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Codeinphosphat-Tabletten 50 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Packmittel] angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

9.6 Weitere Informationen

Der wirksame Bestandteil ist Codein (unter dem Begriff Codein wird die wasserfreie Base verstanden).

1 Tablette Codeinphosphat 50 mg enthält 36,8 mg Codein.

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angaben entsprechend der Zusammensetzung]

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Codeinphosphat-Tabletten 50 mg ist in Packungen mit [Gewicht oder Rauminhalt oder Stückzahl/Darreichungsform] erhältlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

RESPIRATIONSTRAKT – HUSTEN- UND ERKÄLTUNGSPRÄPARATE – ANTITUSSIVA, EXKL. KOMBINATIONEN MIT EXPEKTORANZIEN – Opium-Alkaloide und Derivate – Codein.

10.3 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

10.4 Gegenanzeigen

Codeinphosphat-Tabletten 50 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Codein oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Ateminsuffizienz,
- Atemdepression,
- Pneumonie,
- akutem Asthmaanfall,
- Koma,
- Kindern unter 12 Jahren,
- nahender Geburt,
- drohender Fehlgeburt,
- tiefer Bewusstlosigkeit,
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 10.7).

10.4.1 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Codeinphosphat-Tabletten 50 mg sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck) und der Atemfunktion,
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- älteren Patienten,
- chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte Codeinphosphat-Tabletten 50 mg nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Chronischer Husten kann ein Frühsymptom eines Asthmas bronchiale sein. Daher ist Codeinphosphat-Tabletten 50 mg zur Dämpfung dieses Hustens – vor allem bei Kindern – nicht indiziert.

Codein besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei vorher bestehender Opioidabhängigkeit (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 und Abhängigkeit von Codein.

Codeinhaltige 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 nach einer Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzfarktähnliche 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 therapeutische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 Prozent 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 können auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, 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 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich z. B. 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.

10.5 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Haut

Gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem.

Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation.
Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit.
Gelegentlich: Schlafstörungen.

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit.

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

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

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Intoxikationen können Synkopen und Blutdruckabfall auftreten. Bei Patienten mit vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödem gerechnet werden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln, wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin oder Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin oder Meclozin) und Antihypertonika kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codeinphosphat-Tabletten 50 mg darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Codeinphosphat-Tabletten 50 mg zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (über additive Wirkung der Einzelkomponenten).

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

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten, wie z. B. Buprenorphin oder Pentacozin, ist eine Wirkungsabschwächung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

10.7 Warnhinweise

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein vor. Codeinphosphat-Tabletten 50 mg darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten 3 Monate, nur nach strenger Indikationstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioidabhängigkeit des Fetus entwickeln. Berichte über Entzugssymptome beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit

Codeinphosphat-Tabletten 50 mg darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 10.4).

Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein. Es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolizer) vom CYP2D6 Phänotyp 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.

Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Im Allgemeinen ist eine einmalige Anwendung von Codeinphosphat-Tabletten 50 mg in der empfohlenen Dosierung mit dem Stillen zu vereinbaren. Jedoch können unerwünschte Wirkungen auf den Säugling bei einer wiederholten Behandlung während der Stillzeit nicht ausgeschlossen werden. Ist eine derartige Therapie erforderlich, ist das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Es muss auf Nebenwirkungen geachtet werden, wie Trinkschwäche, Somnolenz oder Lethargie, die auf eine Morphin-Intoxikation hindeuten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Codein kann das Reaktionsvermögen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.9 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Reizhusten ist die Dosierung je nach Ausprägung von Hustenfrequenz und -stärke dem Krankheitsbild innerhalb der vorgegebenen Dosierungsgrenzen von 15 bis 44 mg Codein pro Tag mit einer Tagesmaximaldosis von 200 mg Codein anzupassen.

Danach erhalten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene 1 Tablette Codeinphosphat-Tabletten 50 mg (entsprechend 36,8 mg Codein) 2- bis 3-mal täglich bis maximal 5 Tabletten Codeinphosphat-Tabletten 50 mg (entsprechend 184 mg Codein).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist die Elimination von Codein verlangsamt, so dass das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

10.10 Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme sollte bevorzugt zur Nacht erfolgen, um durch intermittierende Anwendung die Wirksamkeit zu erhalten.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung. Bei Anhalten des Hustens über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen muss eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel einer Überdosierung

Symptome

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.

Therapie

Als Antidot stehen Opioidantagonisten (z. B. Naloxonhydrochlorid) zur Verfügung. Nach deren Verabreichung ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da die Wirkdauer der Opioidantagonisten kürzer ist als die des Codeins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit

Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: R05DA04

Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opioidagonistischen Eigenschaften, das früher aus Schlafmohn gewonnen wurde. Es wirkt dosisabhängig zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkungen werden zum Teil über die Bindung an supraspinale Opioidrezeptoren (μ -Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außerordentlich niedrige Affinität zu den Opioidrezeptoren besitzt. Ein Teil der Wirkungen wird über den Metaboliten Morphin vermittelt.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird.

Codein wird vorrangig in der Leber bei großen interindividuellen Unterschieden metabolisiert. Hauptmetaboliten im Plasma sind Morphin, Norcodein sowie die Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen renal in Form der Morphin- und Codeinkonjugate; etwa 10 Prozent Codein werden unverändert renal ausgeschieden. Die Codein-Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen bei 3 bis 5 Stunden, bei bestehender Niereninsuffizienz verlängert sie sich auf 9 bis 18 Stunden. Auch im Alter ist die Elimination von Codein verlangsamt.

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

Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

10.13 Sonstige Hinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

[Entsprechend der endgültigen Zusammensetzung des Arzneimittels anzugeben.]

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

32. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 81, wird wie folgt gefasst:

„1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg

2 Darreichungsform

Kapseln.

3 Zusammensetzung

Keine Angabe.

4 Herstellungsvorschrift

Keine Angabe.

5 Inprozesskontrollen

Keine Angabe.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Hartgelatine kapseln, an deren Außenseite kein Pulver anhaften darf.

6.2 Auflösungs geschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent (Q) der pro Kapsel deklarierten Menge Diphenhydraminhydrochlorid aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 500 ml Wasser.

Methode: Drehkörbchen-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Diphenhydraminhydrochlorid.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2799.99.99.

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist ohne Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg jedoch vorschriftsgemäß eingenommen werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder nach spätestens 2 Wochen keine Besserung eintritt, müssen Sie auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg beachten?

9.3 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg und wofür wird es angewendet?

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg ist ein Schlafmittel aus der Gruppe der Antihistaminika.

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg wird angewendet zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg beachten?

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Diphenhydraminhydrochlorid, andere Antihistaminika oder einen der sonstigen Bestandteile von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg sind,
- bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,
- bei akutem Asthma,
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom),
- bei bestimmten Geschwülsten des Nebennierenmarks (Phäochromozytom),
- bei Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung,
- bei Harnverhaltung,
- bei Epilepsie,
- bei Kalium- oder Magnesiummangel,
- bei verlangsamtem Herzschlag (Bradykardie),
- bei bestimmten Herzerkrankungen (angeborenem QT-Syndrom oder anderen klinisch bedeutsamen Herzschäden, insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern oder zu einer Hypokaliämie führen (siehe unter: Bei Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg mit anderen Arzneimitteln),
- bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder sogenannten MAO-Hemmern (Mitteln zur Behandlung von Depressionen),
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit,
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg ist erforderlich, wenn Sie unter einer der folgenden Erkrankungen leiden:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronischen Lungenerkrankungen oder Asthma.

Nach wiederholter Einnahme von Schlafmitteln über einen längeren Zeitraum kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Wie auch bei anderen Schlafmitteln kann die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg zur Entwicklung von körperlicher und seelischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte ist dieses Risiko erhöht. Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden.

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin als Schlafmittel bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Deshalb sollte Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verordnet werden.

Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg beeinflusst werden:

Diphenhydraminhydrochlorid darf nicht zusammen mit sogenannten MAO-Hemmern (bestimmten Mitteln zur Behandlung von Depressionen) eingenommen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich von solchen, die äußerlich angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, wie Schlaf-, Beruhigungs-, Schmerz- oder Narkosemitteln, angstlösenden Mitteln (Anxiolytika), Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen oder Mitteln zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkungen führen.

Die sogenannte anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch Arzneistoffe mit ähnlicher Wirkung, wie Atropin, Biperiden, trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmern, verstärkt werden. Es kann eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhaltung oder eine unter Umständen lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Anwendung von Diphenhydramin zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern, z. B. Mittel gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika Klasse IA oder III), bestimmte Antibiotika (z. B. Erythromycin), Cisaprid, Malaria-Mittel, Mittel gegen Allergien bzw. Magen-/Darmgeschwüre (Antihistaminika) oder Mittel zur Behandlung spezieller geistig-seelischer Erkrankungen (Neuroleptika oder Serotonin-reuptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram), oder mit Arzneimitteln, die zu einem Kaliummangel führen können (z. B. bestimmte harntreibende Mittel), ist zu vermeiden.

Sonstige mögliche Wechselwirkungen

Diphenhydramin kann bei Allergie-Tests möglicherweise die Testergebnisse verfälschen und sollte deshalb mindestens 3 Tage vorher nicht mehr angewendet werden.

Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht einnehmen.

Schwangerschaft

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Diphenhydramin, der Wirkstoff von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg, geht in die Muttermilch über. Während der Stillphase kann daher eine Sedierung beim gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Deshalb darf Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Ältere Menschen

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg sollte von älteren Menschen nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden, da bei ihnen die Empfindlichkeit gegenüber Nebenwirkungen, speziell anticholinergen Nebenwirkungen, erhöht sein kann. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen steigt bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie durch Wechselwirkung mit gleichzeitig eingenommenen/angewendeten Arzneimitteln.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigt wird. Das Gleiche gilt für die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten. Auch am Folgetag können sich Restmüdigkeit und beeinträchtigtes Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken, vor allem nach unzureichender Schlafdauer.

9.3 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Erwachsene: 2 Kapseln (entsprechend 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid). Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten niedrigere Dosen einnehmen.

Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Kapseln sind unzerkaut abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen (vorzugsweise einem Glas Trinkwasser).

Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten. Bei anhaltenden Schlafstörungen suchen Sie bitte einen Arzt auf! Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Überdosierungen mit Diphenhydramin sowie die Einnahme durch Kinder und Kleinkinder können gefährlich sein. Aus diesem Grund ist bei Verdacht einer Überdosierung oder Vergiftung sofort ein Arzt zu informieren (z. B. Vergiftungsnotruf)!

Überdosierungen mit Diphenhydramin äußern sich in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – durch Störungen des Zentralnervensystems (Verwirrung, Erregungszustände bis hin zu Krampfanfällen, Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zum Koma, Atemstörungen bis zum Atemstillstand) und des Herz-Kreislauf-Systems. Außerdem können gesteigerte Muskelreflexe, Fieber, trockene Schleimhäute, Sehstörungen, Verstopfung und Störungen der Harnausscheidung auftreten. Auch Rhabdomyolysen (schwere Muskelschädigungen) sind beobachtet worden.

Wenn Sie die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern führen Sie die Einnahme, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben bzw. vom Arzt verordnet, fort.

Wenn Sie die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg abbrechen

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung gegebenenfalls durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden (siehe Abschnitt 9.2). Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Wie alle Arzneimittel kann Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung zu rechnen:

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, und sogenannte anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Sodbrennen, Sehstörungen oder Beschwerden beim Wasserlassen.

Während der Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg können bestimmte Herzrhythmusstörungen auftreten (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG).

Außerdem ist über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, Gelbsucht (cholestatischen Ikterus) und sogenannte paradoxe Reaktionen, wie Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern oder Schlafstörungen, berichtet worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

9.6 Weitere Informationen

Was eine Kapsel Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg enthält:

Der Wirkstoff ist 25 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Wie Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg aussieht und Inhalt der Packung:

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

Sedativum und Hypnotikum aus der Gruppe der H1-Antihistaminika.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

10.4 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten. Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln werden unzerkaut abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen. Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten.

Bei anhaltenden Schlafstörungen ist ein Arzt zu konsultieren.

10.5 Gegenanzeigen

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg ist kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen Diphenhydraminhydrochlorid, andere Antihistaminika oder einen der sonstigen Bestandteile von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg,
- bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,
- bei akutem Asthma,
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom),
- bei bestimmten Geschwülsten des Nebennierenmarks (Phäochromozytom),
- bei Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung,
- bei Harnverhaltung,
- bei Epilepsie,
- bei Kalium- oder Magnesiummangel,
- bei verlangsamtem Herzschlag (Bradykardie),
- bei bestimmten Herzerkrankungen (angeborenem QT-Syndrom oder anderen klinisch bedeutsamen Herzschäden, insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern oder zu einer Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 10.7 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen),
- bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder sogenannten MAO-Hemmern (Mitteln zur Behandlung von Depressionen),
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

10.6 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale.

Vor Beginn einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid sollten gegebenenfalls spezifisch zu behandelnde Ursachen der Schlaflosigkeit abgeklärt werden.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin im Anwendungsgebiet Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verordnet werden.

Ältere Menschen

Auf Grund des bei älteren Menschen erhöhten Risikos einer Vorerkrankung, einer Leber- oder Niereninsuffizienz, der höheren Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für anticholinerge Nebenwirkungen sollte Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Sedativa/Hypnotika kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeit

Wie auch bei anderen Sedativa/Hypnotika kann die Einnahme von Diphenhydramin zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese zusätzlich erhöht.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydramin können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

10.7 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Diphenhydramin darf kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Diphenhydraminhydrochlorid darf nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern gegeben werden.

Die Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (Narkotika, Anxiolytika/Sedativa, Hypnotika, opioidhaltigen Analgetika, Antidepressiva oder Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung führen und sollte daher kritisch erwogen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich derer, die lokal angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch andere anticholinerge Wirkstoffe wie Atropin, Biperiden, trizyklische Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmer, verstärkt werden. Es können eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhaltung oder eine unter Umständen lebensbedrohliche Darm-lähmung auftreten.

Die Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika), ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 10.5, 10.10 und 10.12.3).

Diphenhydramin kann bei Allergie-Tests möglicherweise zu falsch-negativen Testergebnissen führen und sollte daher mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden.

10.8 Schwangerschaft und Stillzeit

Diphenhydraminhydrochlorid ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Es liegen Hinweise vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid und Benzodiazepinen (Temazepam) fetolethal sein kann.

Nach einer längerfristigen Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid während der Schwangerschaft wurden bei Neugeborenen 2 bis 8 Tage nach der Geburt Entzugssymptome beobachtet.

Diphenhydramin geht in die Muttermilch über und hemmt die Laktation.

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

Nach Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg dürfen keine Fahrzeuge geführt oder gefährliche Maschinen bedient werden. Auch am Folgetag können sich Sedierung und beeinträchtigt Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 10.7).

10.10 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen beinhalten Somnolenz, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) und anticholinerge Effekte, wie Mundtrockenheit, Obstipation, gastro-ösophagealer Reflux, Sehstörungen oder Miktionsstörungen.

Wie auch andere H₁-Rezeptor-Antagonisten kann Diphenhydramin das QT-Intervall im EKG verlängern (siehe Abschnitte 10.5 und 10.12.3).

Außerdem ist im Zusammenhang mit der Therapie mit Antihistaminika über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, cholestatichen Ikterus und paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern oder Schlafstörungen) berichtet worden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.11 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Diphenhydramin sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Bewusstseinstäubung bis zum Koma, Atemdepression bis zum Atemstillstand, Angstzustände, Halluzinationen, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen), gesteigerte Muskelreflexe sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, wie QT-Intervallverlängerung, wobei Torsade de Pointes nicht ausgeschlossen werden kann, Kreislaufstillstand).

Auch Rhabdomyolysen sind beobachtet worden.

Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, Oligurie, oder Anurie) und eine metabolische Azidose auf.

Insbesondere bei Kindern können die erregenden ZNS-Effekte im Vordergrund stehen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch (künstliche Beatmung, äußere Kühlung bei Hyperthermie). Zum Einsatz können außerdem Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Arzneimittel (kein Adrenalin!) und ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen unter Umständen Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat kommen.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicilat zur Verfügung.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diphenhydramin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

10.12 Pharmakologische Eigenschaften

10.12.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: H₁-Antihistaminika.

ATC-Code: N05CM

Das Ethanolamin-Derivat Diphenhydraminhydrochlorid blockiert kompetitiv und reversibel die Wirkungen endogenen Histamins an den H₁-Rezeptoren und findet deshalb als Antihistaminikum Verwendung. Darüber hinaus hat Diphenhydramin sedative, anticholinerge (antimuskarinerge) und lokalanästhetische Effekte, so dass der Wirkstoff auch als Sedativum und Antiemetikum eingesetzt wird.

Die ZNS-Wirkung wird bei therapeutischer Dosierung in der Regel durch die dämpfenden Effekte bestimmt. Bei hohen Dosen können aber auch die (paradoxen) stimulierenden Wirkungen überwiegen.

10.12.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diphenhydraminhydrochlorid ist sehr gut in Wasser löslich und wird nach oraler Gabe schnell und in der Regel nahezu vollständig (> 90 Prozent) resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes ca. 40 bis 72 Prozent.

Verteilung

Aus dem zentralen Kompartiment wird Diphenhydramin rasch im Organismus verteilt. Es überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta und erscheint auch in der Muttermilch. Diphenhydramin wird stark an Plasmaproteine gebunden (85 bis 99 Prozent). Das Verteilungsvolumen beträgt 3 bis 4 l/kg.

Nach einmaliger oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel (30 bis 83 ng/ml) nach durchschnittlich 2,3 (1 bis 4) Stunden erreicht.

Metabolismus

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber. Diphenhydramin wird zunächst zu Mono- und Di-Desmethyldiphenhydramin dealkyliert und dann zu Diphenylmethoxyessigsäure oxydiert und an Glutamin bzw. Glycin konjugiert.

Elimination

Diphenhydramin wird hauptsächlich (ca. 60 Prozent innerhalb von 96 Stunden) in Form seiner Metaboliten über die Nieren ausgeschieden – maximal 1 Prozent des Wirkstoffs erscheint unverändert im Harn.

Die Eliminationshalbwertszeit wird mit durchschnittlich 4 (2,4 bis 9,3) Stunden angegeben.

10.12.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Letale Dosen werden in der Literatur mit 10 mg/kg Körpergewicht bei Kindern und mit 40 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen angegeben.

In elektrophysiologischen In-vitro-Untersuchungen bei Konzentrationen, die ca. um den Faktor 40 über den therapeutisch wirksamen Konzentrationen lagen, blockierte Diphenhydramin den rapid delayed rectifier K⁺-Kanal und verlängerte die Aktionspotentialdauer. Diphenhydramin kann daher unter Umständen bei Vorlage weiterer begünstigender Faktoren Torsade-de-Pointes-Arrhythmien auslösen. Die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen werden durch Einzelfallberichte mit Diphenhydramin gestützt.

Diphenhydraminhydrochlorid wurde in vitro auf mutagenes Potential untersucht. Die Tests ergaben keine Hinweise auf mutagene Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential.

Embryotoxische Effekte wurden bei Kaninchen und Mäusen in Dosierungen von mehr als 15 bis 50 mg/kg Körpergewicht am Tag beobachtet.

10.13 Pharmazeutische Angaben

10.13.1 Liste der sonstigen Bestandteile

10.13.2 Inkompatibilitäten

Nichtzutreffend.

10.13.3 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

33. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 82, wird wie folgt gefasst:

„1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg

2 **Darreichungsform**

Kapseln.

3 **Zusammensetzung**

Keine Angabe.

4 **Herstellungsvorschrift**

Keine Angabe.

5 **Inprozesskontrollen**

Keine Angabe.

6 **Eigenschaften und Prüfungen**

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Hartgelatine kapseln, an deren Außenseite kein Pulver anhaften darf.

6.2 Auflösungs geschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent (Q) der pro Kapsel deklarierten Menge Diphenhydraminhydrochlorid aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 500 ml Wasser.

Methode: Drehkorbchen-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Diphenhydraminhydrochlorid.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.

7 **Behältnisse**

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2799.98.99.

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist ohne Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg jedoch vorschriftsgemäß eingenommen werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder nach spätestens 2 Wochen keine Besserung eintritt, müssen Sie auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg beachten?

9.3 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg und wofür wird es angewendet?

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg ist ein Schlafmittel aus der Gruppe der Antihistaminika. Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg wird angewendet zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg beachten?

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Diphenhydraminhydrochlorid, andere Antihistaminika oder einen der sonstigen Bestandteile von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg sind,
- bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,
- bei akutem Asthma,
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom),
- bei bestimmten Geschwülsten des Nebennierenmarks (Phäochromozytom),
- bei Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung,
- bei Harnverhaltung,
- bei Epilepsie,
- bei Kalium- oder Magnesiummangel,
- bei verlangsamtem Herzschlag (Bradykardie),
- bei bestimmten Herzerkrankungen (angeborenem QT-Syndrom oder anderen klinisch bedeutsamen Herzschäden, insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern oder zu einer Hypokaliämie führen (siehe unter: Bei Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg mit anderen Arzneimitteln),
- bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder sogenannten MAO-Hemmern (Mitteln zur Behandlung von Depressionen),

- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg ist erforderlich, wenn Sie unter einer der folgenden Erkrankungen leiden:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronischen Lungenerkrankungen oder Asthma.

Nach wiederholter Einnahme von Schlafmitteln über einen längeren Zeitraum kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Wie auch bei anderen Schlafmitteln kann die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg zur Entwicklung von körperlicher und seelischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte ist dieses Risiko erhöht. Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden.

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin als Schlafmittel bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Deshalb sollte Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verordnet werden.

Bei Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg beeinflusst werden:

Diphenhydraminhydrochlorid darf nicht zusammen mit sogenannten MAO-Hemmern (bestimmten Mitteln zur Behandlung von Depressionen) eingenommen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich von solchen, die äußerlich angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, wie Schlaf-, Beruhigungs-, Schmerz- oder Narkosemitteln, mit angstlösenden Mitteln (Anxiolytika), mit Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen oder mit Mitteln zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkungen führen.

Die sogenannte anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch Arzneistoffe mit ähnlicher Wirkung, wie Atropin, Biperiden, trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmern, verstärkt werden. Es kann eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhaltung oder eine unter Umständen lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Anwendung von Diphenhydramin zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern, z. B. Mittel gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika Klasse IA oder III), bestimmte Antibiotika (z. B. Erythromycin), Cisaprid, Malaria-Mittel, Mittel gegen Allergien bzw. Magen-/Darmgeschwüre (Antihistaminika) oder Mittel zur Behandlung spezieller geistig-seelischer Erkrankungen (Neuroleptika oder Serotonin-reuptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram), oder mit Arzneimitteln, die zu einem Kaliummangel führen können (z. B. bestimmte harntreibende Mittel), ist zu vermeiden.

Sonstige mögliche Wechselwirkungen

Diphenhydramin kann bei Allergie-Tests möglicherweise die Testergebnisse verfälschen und sollte deshalb mindestens 3 Tage vorher nicht mehr angewendet werden.

Bei Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Während der Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie dürfen Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg während Schwangerschaft und Stillzeit nicht anwenden.

Schwangerschaft

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Diphenhydramin, der Wirkstoff von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg, geht in die Muttermilch über. Während der Stillphase kann daher eine Sedierung beim gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Deshalb darf Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Ältere Menschen

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg sollten von älteren Menschen nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden, da bei ihnen die Empfindlichkeit gegenüber Nebenwirkungen, speziell anticholinergen Nebenwirkungen, erhöht sein kann. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen steigt bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie durch Wechselwirkung mit gleichzeitig eingenommenen/angewendeten Arzneimitteln.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigt wird. Das Gleiche gilt für die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten. Auch am Folgetag können sich Restmüdigkeit und beeinträchtigtes Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken, vor allem nach unzureichender Schlafdauer.

9.3 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Erwachsene: 1 Kapsel (entsprechend 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid). Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten niedrigere Dosen erhalten.

Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Art der Anwendung

Nehmen Sie die Kapseln bitte unzerkaut abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit ein (vorzugsweise einem Glas Trinkwasser).

Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten.

Bei anhaltenden Schlafstörungen suchen Sie bitte einen Arzt auf!

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Überdosierungen mit Diphenhydramin sowie die Einnahme durch Kinder und Kleinkinder können gefährlich sein. Aus diesem Grund ist bei Verdacht einer Überdosierung oder Vergiftung sofort ein Arzt zu informieren (z. B. Vergiftungsnotruf)!

Überdosierungen mit Diphenhydramin äußern sich in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – durch Störungen des Zentralnervensystems (Verwirrung, Erregungszustände bis hin zu Krampfanfällen, Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zum Koma oder Atemstörungen bis zum Atemstillstand) und des Herz-Kreislauf-Systems.

Außerdem können gesteigerte Muskelreflexe, Fieber, trockene Schleimhäute, Sehstörungen, Verstopfung und Störungen der Harnausscheidung auftreten. Auch Rhabdomyolysen (schwere Muskelschädigungen) sind beobachtet worden.

Wenn Sie die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern führen Sie die Einnahme, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben bzw. vom Arzt verordnet, fort.

Wenn Sie die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg abbrechen

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung gegebenenfalls durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden (siehe Abschnitt 9.2). Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Wie alle Arzneimittel kann Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung zu rechnen:

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, und sogenannte anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Sodbrennen, Sehstörungen oder Beschwerden beim Wasserlassen.

Während der Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg können bestimmte Herzrhythmusstörungen auftreten (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG).

Außerdem ist über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, Gelbsucht (cholestatischen Ikterus) und sogenannte paradoxe Reaktionen, wie Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern oder Schlafstörungen, berichtet worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

9.6 Weitere Informationen

Was eine Kapsel Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg enthält:

Der Wirkstoff ist 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Wie Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg aussieht und Inhalt der Packung:

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

Sedativum und Hypnotikum aus der Gruppe der H1-Antihistaminika.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

10.4 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln werden unzerkaut abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen. Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten.

Bei anhaltenden Schlafstörungen ist ein Arzt zu konsultieren.

10.5 Gegenanzeigen

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg ist kontraindiziert,

- bei Überempfindlichkeit gegen Diphenhydraminhydrochlorid, andere Antihistaminika oder einen der sonstigen Bestandteile von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg,
- bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,
- bei akutem Asthma,
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom),
- bei bestimmten Geschwülsten des Nebennierenmarks (Phäochromozytom),
- bei Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung,
- bei Harnverhaltung,
- bei Epilepsie,
- bei Kalium- oder Magnesiummangel,
- bei verlangsamtem Herzschlag (Bradykardie),
- bei bestimmten Herzerkrankungen (angeborenem QT-Syndrom oder anderen klinisch bedeutsamen Herzscheiden, insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika),
- bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder sogenannten MAO-Hemmern (Mitteln zur Behandlung von Depressionen),
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

10.6 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale.

Vor Beginn einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid sollten gegebenenfalls spezifisch zu behandelnde Ursachen der Schlaflosigkeit abgeklärt werden.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin im Anwendungsgebiet Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollten Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verordnet werden.

Ältere Menschen

Auf Grund des erhöhten Risikos einer Vorerkrankung an einer Leber- oder Niereninsuffizienz bei älteren Menschen und der höheren Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung mit anderen, eingenommenen/angewendeten Arzneimitteln und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für anticholinerge Nebenwirkungen sollte Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Sedativa/Hypnotika kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeit

Wie auch bei anderen Sedativa/Hypnotika kann die Einnahme von Diphenhydramin zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese zusätzlich erhöht.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydramin können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

10.7 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Diphenhydramin darf kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Diphenhydraminhydrochlorid darf nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern gegeben werden.

Die Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (Narkotika, Anxiolytika/Sedativa, Hypnotika, opioidhaltigen Analgetika, Antidepressiva oder Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung führen und sollte daher kritisch erwogen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg mit anderen Medikamenten, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich derer, die lokal angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch andere anticholinerge Wirkstoffe wie Atropin, Biperiden, trizyklische Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmer verstärkt werden. Es kann eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhaltung oder eine unter Umständen lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram, oder Escitalopram) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 10.5, 10.10 und 10.12.3).

Diphenhydramin kann bei Allergie-Tests möglicherweise zu falsch-negativen Testergebnissen führen und sollte daher mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden.

10.8 Schwangerschaft und Stillzeit

Diphenhydraminhydrochlorid darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Es liegen Hinweise vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid und Benzodiazepinen (Temazepam) fetolethal sein kann.

Nach einer längerfristigen Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid während der Schwangerschaft wurden bei Neugeborenen 2 bis 8 Tage nach der Geburt Entzugssymptome beobachtet.

Diphenhydramin geht in die Muttermilch über und hemmt die Laktation.

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

Nach Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 50 mg dürfen keine Fahrzeuge geführt oder gefährliche Maschinen bedient werden. Auch am Folgetag können sich Sedierung und beeinträchtigtes Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 10.7).

10.10 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen beinhalten Somnolenz, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall) und anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Obstipation, gastro-ösophagealer Reflux, Sehstörungen oder Miktionsstörungen.

Wie auch andere H₁-Rezeptor-Antagonisten kann Diphenhydramin das QT-Intervall im EKG verlängern (siehe Abschnitte 10.5 und 10.12.3).

Außerdem ist im Zusammenhang mit der Therapie mit Antihistaminika über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, cholestatischen Ikterus und paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern oder Schlafstörungen) berichtet worden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.11 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Diphenhydramin sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemdepression bis zum Atemstillstand, Angstzustände, Halluzinationen, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen), gesteigerte Muskelreflexe sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, wie QT-Intervallverlängerung, wobei Torsade de Pointes nicht ausgeschlossen werden kann, Kreislaufstillstand).

Auch Rhabdomyolysen sind beobachtet worden.

Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, Oligurie oder Anurie) und eine metabolische Azidose auf.

Insbesondere bei Kindern können die erregenden ZNS-Effekte im Vordergrund stehen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch (künstliche Beatmung, äußere Kühlung bei Hyperthermie). Zum Einsatz können außerdem Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Medikamente (kein Adrenalin!) und ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen unter Umständen Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat kommen.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit oder Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicilat zur Verfügung.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diphenhydramin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

10.12 Pharmakologische Eigenschaften

10.12.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: H₁-Antihistaminika.

ATC-Code: N05CM

Das Ethanolamin-Derivat Diphenhydraminhydrochlorid blockiert kompetitiv und reversibel die Wirkungen endogenen Histamins an den H₁-Rezeptoren und findet deshalb als Antihistaminikum Verwendung. Darüber hinaus hat Diphenhydramin sedative, anticholinerge (antimuskarinerge) und lokalanästhetische Effekte, so dass der Wirkstoff auch als Sedativum und Antiemetikum eingesetzt wird.

Die ZNS-Wirkung wird bei therapeutischer Dosierung in der Regel durch die dämpfenden Effekte bestimmt. Bei hohen Dosen können aber auch die (paradoxen) stimulierenden Wirkungen überwiegen.

10.12.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diphenhydraminhydrochlorid ist sehr gut in Wasser löslich und wird nach oraler Gabe schnell und in der Regel nahezu vollständig (> 90 Prozent) resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes ca. 40 bis 72 Prozent.

Verteilung

Aus dem zentralen Kompartiment wird Diphenhydramin rasch im Organismus verteilt. Es überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta und erscheint auch in der Muttermilch. Diphenhydramin wird stark an Plasmaeiweiße gebunden (85 bis 99 Prozent). Das Verteilungsvolumen beträgt 3 bis 4 l/kg.

Nach einmaliger oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel (30 bis 83 ng/ml) nach durchschnittlich 2,3 (1 bis 4) Stunden erreicht.

Metabolismus

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber. Diphenhydramin wird zunächst zu Mono- und Di-Desmethyldiphenhydramin dealkyliert und dann zu Diphenylmethoxyessigsäure oxydiert und an Glutamin bzw. Glycin konjugiert.

Elimination

Diphenhydramin wird hauptsächlich (ca. 60 Prozent innerhalb von 96 Stunden) in Form seiner Metaboliten über die Nieren ausgeschieden – maximal 1 Prozent des Wirkstoffs erscheint unverändert im Harn.

Die Eliminationshalbwertszeit wird mit durchschnittlich 4 (2,4 bis 9,3) Stunden angegeben.

10.12.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Letale Dosen werden in der Literatur mit 10 mg/kg Körpergewicht bei Kindern und mit 40 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen angegeben.

In elektrophysiologischen In-vitro-Untersuchungen bei Konzentrationen, die ca. um den Faktor 40 über den therapeutisch wirksamen Konzentrationen lagen, blockierte Diphenhydramin den rapid delayed rectifier K⁺-Kanal und verlängerte die Aktionspotenzialdauer. Diphenhydramin kann daher unter Umständen bei Vorlage weiterer begünstigender Faktoren Torsade-de-Pointes-Arrhythmien auslösen. Die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen werden durch Einzelfallberichte mit Diphenhydramin gestützt.

Diphenhydraminhydrochlorid wurde in vitro auf mutagenes Potenzial untersucht. Die Tests ergaben keine Hinweise auf mutagene Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial. Embryotoxische Effekte wurden bei Kaninchen und Mäusen in Dosierungen von mehr als 15 bis 50 mg/kg Körpergewicht am Tag beobachtet.

10.13 Pharmazeutische Angaben

10.13.1 Liste der sonstigen Bestandteile

10.13.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

10.13.3 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

34. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 83, wird wie folgt gefasst:

„1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg

2 **Darreichungsform**

Tabletten.

3 **Zusammensetzung**

Keine Angabe.

4 **Herstellungsvorschrift**

Keine Angabe.

5 **Inprozesskontrollen**

Keine Angabe.

6 **Eigenschaften und Prüfungen**

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis fast weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchrille.

6.2 Auflösungsgeschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent (Q) der pro Tablette deklarierten Menge Diphenhydraminhydrochlorid aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 500 ml Wasser.

Methode: Drehkörbchen-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Diphenhydraminhydrochlorid.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2799.99.98.

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist ohne Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg jedoch vorschriftsgemäß eingenommen werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder nach spätestens 2 Wochen keine Besserung eintritt, müssen Sie auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg beachten?

9.3 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg und wofür wird es angewendet?

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg ist ein Schlafmittel aus der Gruppe der Antihistaminika.

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg wird angewendet zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid Tablette 25 mg beachten?

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Diphenhydraminhydrochlorid, andere Antihistaminika oder einen der sonstigen Bestandteile von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg sind,
- bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,
- bei akutem Asthma,
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom),
- bei bestimmten Geschwülsten des Nebennierenmarks (Phäochromozytom),
- bei Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung,
- bei Harnverhaltung,
- bei Epilepsie,
- bei Kalium- oder Magnesiummangel,
- bei verlangsamtem Herzschlag (Bradykardie),

- bei bestimmten Herzerkrankungen (angeborenem QT-Syndrom oder anderen klinisch bedeutsamen Herzschäden, insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, Erregungsleitungsstörungen oder Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika),
- bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder sogenannten MAO-Hemmern (Mitteln zur Behandlung von Depressionen),
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg ist erforderlich, wenn Sie unter einer der folgenden Erkrankungen leiden:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronischen Lungenerkrankungen oder Asthma.

Nach wiederholter Einnahme von Schlafmitteln über einen längeren Zeitraum kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Wie auch bei anderen Schlafmitteln kann die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg zur Entwicklung von körperlicher und seelischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte ist dieses Risiko erhöht.

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden.

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin als Schlafmittel bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Deshalb sollten Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verordnet werden.

Bei Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg beeinflusst werden:

Diphenhydraminhydrochlorid darf nicht zusammen mit sogenannten MAO-Hemmern (bestimmten Mitteln zur Behandlung von Depressionen) eingenommen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg mit anderen Medikamenten, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich von solchen, die äußerlich angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, wie Schlaf-, Beruhigungs-, Schmerz- oder Narkosemitteln, mit angstlösenden Mitteln (Anxiolytika), mit Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen oder mit Mitteln zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkungen führen.

Die sogenannte anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch Arzneistoffe mit ähnlicher Wirkung, wie Atropin, Biperiden, trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmern, verstärkt werden. Es kann eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhaltung oder eine unter Umständen lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Anwendung von Diphenhydramin zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern, z. B. Mittel gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika Klasse IA oder III), bestimmte Antibiotika (z. B. Erythromycin), Cisaprid, Malaria-Mittel, Mittel gegen Allergien bzw. Magen-/Darmgeschwüre (Antihistaminika) oder Mittel zur Behandlung spezieller geistig-seelischer Erkrankungen (Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram), oder mit Arzneimitteln, die zu einem Kaliummangel führen können (z. B. bestimmte harntreibende Mittel), ist zu vermeiden.

Sonstige mögliche Wechselwirkungen

Diphenhydramin kann bei Allergie-Tests möglicherweise die Testergebnisse verfälschen und sollte deshalb mindestens 3 Tage vorher nicht mehr angewendet werden.

Bei Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Während der Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg während Schwangerschaft und Stillzeit nicht anwenden.

Schwangerschaft

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Diphenhydramin, der Wirkstoff von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg, geht in die Muttermilch über. Während der Stillphase kann daher eine Sedierung beim gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Deshalb darf Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Ältere Menschen

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg sollten von älteren Menschen nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden, da bei ihnen die Empfindlichkeit gegenüber Nebenwirkungen, speziell anticholinergen Nebenwirkungen, erhöht sein kann. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen steigt bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie durch Wechselwirkung mit gleichzeitig eingenommenen/angewendeten Arzneimitteln.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigt wird. Das Gleiche gilt für die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten. Auch am Folgetag können sich Restmüdigkeit und beeinträchtigt Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken, vor allem nach unzureichender Schlafdauer.

9.3 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Erwachsene: 2 Tabletten (entsprechend 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid). Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten niedrigere Dosen erhalten.

Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Art der Anwendung

Nehmen Sie die Tabletten bitte unzerkaut abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit ein (vorzugsweise einem Glas Trinkwasser).

Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten. Bei anhaltenden Schlafstörungen suchen Sie bitte einen Arzt auf!

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Überdosierungen mit Diphenhydramin sowie die Einnahme durch Kinder und Kleinkinder können gefährlich sein. Aus diesem Grund ist bei Verdacht einer Überdosierung oder Vergiftung sofort ein Arzt zu informieren (z. B. Vergiftungsnotruf)!

Überdosierungen mit Diphenhydramin äußern sich in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – durch Störungen des Zentralnervensystems (Verwirrung, Erregungszustände bis hin zu Krampfanfällen, Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zum Koma, Atemstörungen bis zum Atemstillstand) und des Herz-Kreislauf-Systems.

Außerdem können gesteigerte Muskelreflexe, Fieber, trockene Schleimhäute, Sehstörungen, Verstopfung und Störungen der Harnausscheidung auftreten. Auch Rhabdomyolysen (schwere Muskelschädigungen) sind beobachtet worden.

Wenn Sie die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern führen Sie die Einnahme, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben bzw. vom Arzt verordnet, fort.

Wenn Sie die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg abbrechen

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung gegebenenfalls durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden (siehe Abschnitt 9.2).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Wie alle Arzneimittel kann Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung zu rechnen:

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall und sogenannte anticholinerge Effekte, wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Sodbrennen, Sehstörungen oder Beschwerden beim Wasserlassen.

Während der Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg können bestimmte Herzrhythmusstörungen auftreten (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG).

Außerdem ist über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, Gelbsucht (cholestatichen Ikterus) und sogenannte paradoxe Reaktionen, wie Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern oder Schlafstörungen berichtet worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

9.6 Weitere Informationen

Was eine Tablette Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg enthält:

Der Wirkstoff ist: 25 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Wie Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg aussieht und Inhalt der Packung:

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

Sedativum und Hypnotikum aus der Gruppe der H1-Antihistaminika.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

10.4 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen. Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten. Bei anhaltenden Schlafstörungen ist ein Arzt zu konsultieren.

10.5 Gegenanzeigen

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg ist kontraindiziert,

- bei Überempfindlichkeit gegen Diphenhydraminhydrochlorid, andere Antihistaminika oder einen der sonstigen Bestandteile von Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln 25 mg,
- bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,
- bei akutem Asthma,
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom),
- bei bestimmten Geschwülsten des Nebennierenmarks (Phäochromozytom),
- bei Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung,
- bei Harnverhaltung,
- bei Epilepsie,
- bei Kalium- oder Magnesiummangel,
- bei verlangsamtem Herzschlag (Bradykardie),
- bei bestimmten Herzerkrankungen (angeborenem QT-Syndrom oder anderen klinisch bedeutsamen Herzscheiden, insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, Erregungsleitungsstörungen oder Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika),
- bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder sogenannten MAO-Hemmern (Mitteln zur Behandlung von Depressionen),
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

10.6 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale,
- Pylorusstenose oder Achalasie der Kardialia.

Vor Beginn einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid sollten gegebenenfalls spezifisch zu behandelnde Ursachen der Schlaflosigkeit abgeklärt werden.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin im Anwendungsgebiet Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollten Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verordnet werden.

Ältere Menschen

Auf Grund des erhöhten Risikos einer Vorerkrankung an einer Leber- oder Niereninsuffizienz bei älteren Menschen und der höheren Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung mit anderen eingenommenen/angewendeten Arzneimitteln und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für anticholinerge Nebenwirkungen sollten Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Sedativa/Hypnotika kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeit

Wie auch bei anderen Sedativa/Hypnotika kann die Einnahme von Diphenhydramin zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese zusätzlich erhöht.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydramin können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

10.7 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Diphenhydramin darf kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Diphenhydraminhydrochlorid darf nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern gegeben werden.

Die Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (Narkotika, Anxiolytika/Sedativa, Hypnotika, opioidhaltigen Analgetika, Antidepressiva oder Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung führen und sollte daher kritisch erwogen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich derer, die lokal angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch andere anticholinerge Wirkstoffe wie Atropin, Biperiden, trizyklische Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmer verstärkt werden. Es kann eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhaltung oder eine unter Umständen lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 10.5, 10.10 und 10.12.3).

Diphenhydramin kann bei Allergie-Tests möglicherweise zu falsch-negativen Testergebnissen führen und sollte daher mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden.

10.8 Schwangerschaft und Stillzeit

Diphenhydraminhydrochlorid ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Es liegen Hinweise vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid und Benzodiazepinen (Temazepam) fetolethal sein kann.

Nach einer längerfristigen Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid während der Schwangerschaft wurden bei Neugeborenen 2 bis 8 Tage nach der Geburt Entzugssymptome beobachtet.

Diphenhydramin geht in die Muttermilch über und hemmt die Laktation.

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

Nach Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 25 mg dürfen keine Fahrzeuge geführt oder gefährliche Maschinen bedient werden. Auch am Folgetag können sich Sedierung und beeinträchtigtes Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 10.7).

10.10 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen beinhalten Somnolenz, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall) und anticholinerge Effekte, wie Mundtrockenheit, Obstipation, gastro-ösophagealer Reflux, Sehstörungen oder Miktionsstörungen.

Wie auch andere H1-Rezeptor-Antagonisten kann Diphenhydramin das QT-Intervall im EKG verlängern (siehe Abschnitte 10.5 und 10.12.3).

Außerdem ist im Zusammenhang mit der Therapie mit Antihistaminika über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, cholestatichen Ikterus und paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern oder Schlafstörungen) berichtet worden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.11 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Diphenhydramin sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Bewusstseinstörung bis zum Koma, Atemdepression bis zum Atemstillstand, Angstzustände, Halluzinationen, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen), gesteigerte Muskelreflexe sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Tachykardie, Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervallverlängerung, wobei Torsade de Pointes nicht ausgeschlossen werden kann, Kreislaufstillstand).

Auch Rhabdomyolysen sind beobachtet worden.

Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, Oligurie oder Anurie) und eine metabolische Azidose auf.

Insbesondere bei Kindern können die erregenden ZNS-Effekte im Vordergrund stehen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch (künstliche Beatmung, äußere Kühlung bei Hyperthermie). Zum Einsatz können außerdem Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Arzneimittel (kein Adrenalin!) und ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen unter Umständen Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat, kommen.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit oder Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicilat zur Verfügung.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diphenhydramin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

10.12 Pharmakologische Eigenschaften

10.12.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: H1-Antihistaminika.

ATC-Code: N05CM

Das Ethanolamin-Derivat Diphenhydraminhydrochlorid blockiert kompetitiv und reversibel die Wirkungen endogenen Histamins an den H1-Rezeptoren und findet deshalb als Antihistaminikum Verwendung. Darüber hinaus hat Diphenhydramin sedative, anticholinerge (antimuskarinerge) und lokalanästhetische Effekte, so dass der Wirkstoff auch als Sedativum und Antiemetikum eingesetzt wird.

Die ZNS-Wirkung wird bei therapeutischer Dosierung in der Regel durch die dämpfenden Effekte bestimmt. Bei hohen Dosen können aber auch die (paradoxen) stimulierenden Wirkungen überwiegen.

10.12.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diphenhydraminhydrochlorid ist sehr gut in Wasser löslich und wird nach oraler Gabe schnell und in der Regel nahezu vollständig (> 90 Prozent) resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes ca. 40 bis 72 Prozent.

Verteilung

Aus dem zentralen Kompartiment wird Diphenhydramin rasch im Organismus verteilt. Es überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta und erscheint auch in der Muttermilch. Diphenhydramin wird stark an Plasmaeiweiße gebunden (85 bis 99 Prozent). Das Verteilungsvolumen beträgt 3 bis 4 l/kg.

Nach einmaliger oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel (30 bis 83 ng/ml) nach durchschnittlich 2,3 (1 bis 4) Stunden erreicht.

Metabolismus

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber. Diphenhydramin wird zunächst zu Mono- und Di-Desmethyldiphenhydramin dealkyliert und dann zu Diphenylmethoxyessigsäure oxydiert und an Glutamin bzw. Glycin konjugiert.

Elimination

Diphenhydramin wird hauptsächlich (ca. 60 Prozent innerhalb von 96 Stunden) in Form seiner Metaboliten über die Nieren ausgeschieden – maximal 1 Prozent des Wirkstoffs erscheint unverändert im Harn.

Die Eliminationshalbwertszeit wird mit durchschnittlich 4 (2,4 bis 9,3) Stunden angegeben.

10.12.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Letale Dosen werden in der Literatur mit 10 mg/kg Körpergewicht bei Kindern und mit 40 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen angegeben. In elektrophysiologischen In-vitro-Untersuchungen bei Konzentrationen, die ca. um den Faktor 40 über den therapeutisch wirksamen Konzentrationen lagen, blockierte Diphenhydramin den rapid delayed rectifier K⁺-Kanal und verlängerte die Aktionspotenzialdauer. Diphenhydramin kann daher unter Umständen bei Vorlage weiterer begünstigender Faktoren Torsade-de-Pointes-Arrhythmien auslösen. Die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen werden durch Einzelfallberichte mit Diphenhydramin gestützt.

Diphenhydraminhydrochlorid wurde in vitro auf mutagenes Potential untersucht. Die Tests ergaben keine relevanten mutagenen Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential.

Embryotoxische Effekte wurden bei Kaninchen und Mäusen in Dosierungen von mehr als 15 bis 50 mg/kg Körpergewicht am Tag beobachtet.

10.13 Pharmazeutische Angaben

10.13.1 Liste der sonstigen Bestandteile

10.13.2 Inkompatibilitäten

Nichtzutreffend.

10.13.3 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

35. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 84, wird wie folgt gefasst:

„1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg

2 **Darreichungsform**

Tabletten.

3 **Zusammensetzung**

Keine Angabe.

4 **Herstellungsvorschrift**

Keine Angabe.

5 **Inprozesskontrollen**

Keine Angabe.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis fast weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchrille.

6.2 Auflösungs geschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent (Q) der pro Tablette deklarierten Menge Diphenhydraminhydrochlorid aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 500 ml Wasser.

Methode: Drehkorbchen-Methode.

Umdrehungs geschwindigkeit: 50 U/min.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Diphenhydraminhydrochlorid.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens ein Jahr.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz.

8 Kennzeichnung

8.1 Zulassungsnummer

2799.98.98.

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist ohne Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg jedoch vorschriftsgemäß eingenommen werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder nach spätestens 2 Wochen keine Besserung eintritt, müssen Sie auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg beachten?

9.3 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg und wofür wird es angewendet?

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg ist ein Schlafmittel aus der Gruppe der Antihistaminika.

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg wird angewendet zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

9.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg beachten?

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Diphenhydraminhydrochlorid, andere Antihistaminika oder einen der sonstigen Bestandteile von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg sind,
- bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,

- bei akutem Asthma,
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom),
- bei bestimmten Geschwülsten des Nebennierenmarks (Phäochromozytom),
- bei Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung,
- bei Harnverhaltung,
- bei Epilepsie,
- bei Kalium- oder Magnesiummangel,
- bei verlangsamtem Herzschlag (Bradykardie),
- bei bestimmten Herzerkrankungen (angeborenem QT-Syndrom oder anderen klinisch bedeutsamen Herzschäden, insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, Erregungsleitungsstörungen oder Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika oder Serotoninreuptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika),
- bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder sogenannten MAO-Hemmern (Mitteln zur Behandlung von Depressionen),
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg ist erforderlich, wenn Sie unter einer der folgenden Erkrankungen leiden:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronischen Lungenerkrankungen oder Asthma.

Nach wiederholter Einnahme von Schlafmitteln über einen längeren Zeitraum kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Wie auch bei anderen Schlafmitteln kann die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg zur Entwicklung von körperlicher und seelischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte ist dieses Risiko erhöht.

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden.

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin als Schlafmittel bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Deshalb sollte Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg bei Kindern und Jugendlichen nicht verordnet werden.

Bei Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg beeinflusst werden:

Diphenhydraminhydrochlorid darf nicht zusammen mit sogenannten MAO-Hemmern (bestimmten Mitteln zur Behandlung von Depressionen) eingenommen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich von solchen, die äußerlich angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, wie Schlaf-, Beruhigungs-, Schmerz- oder Narkosemitteln, mit angstlösenden Mitteln (Anxiolytika), mit Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen oder mit Mitteln zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkungen führen.

Die sogenannte anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch Arzneistoffe mit ähnlicher Wirkung, wie Atropin, Biperiden, trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmern, verstärkt werden. Es kann eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhaltung oder eine unter Umständen lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Anwendung von Diphenhydramin zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern, z. B. Mittel gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika Klasse IA oder III), bestimmte Antibiotika (z. B. Erythromycin), Cisaprid, Malaria-Mittel, Mittel gegen Allergien bzw. Magen-/Darmgeschwüre (Antihistaminika) oder Mittel zur Behandlung spezieller geistig-seelischer Erkrankungen (Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram), oder mit Arzneimitteln, die zu einem Kaliummangel führen können (z. B. bestimmte harntreibende Mittel), ist zu vermeiden.

Sonstige mögliche Wechselwirkungen

Diphenhydramin kann bei Allergie-Tests möglicherweise die Testergebnisse verfälschen und sollte deshalb mindestens 3 Tage vorher nicht mehr angewendet werden.

Bei Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg dürfen Sie keinen Alkohol trinken, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie dürfen Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg während Schwangerschaft und Stillzeit nicht anwenden.

Schwangerschaft

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Diphenhydramin, der Wirkstoff von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg, geht in die Muttermilch über. Während der Stillphase kann daher eine Sedierung beim gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Deshalb darf Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Ältere Menschen

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg sollten von älteren Menschen nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden, da bei ihnen die Empfindlichkeit gegenüber Nebenwirkungen, speziell anticholinergen Nebenwirkungen, erhöht sein kann. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen steigt bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie durch Wechselwirkung mit gleichzeitig eingenommenen/angewendeten Arzneimitteln.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigt wird. Das Gleiche gilt für die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen sowie zur Ausübung gefährlicher Tätigkeiten. Auch am Folgetag können sich Restmüdigkeit und beeinträchtigtes Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken, vor allem nach unzureichender Schlafdauer.

9.3 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Erwachsene: 1 Tablette (entsprechend 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid). Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten niedrigere Dosen erhalten.

Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Art der Anwendung

Nehmen Sie die Tabletten bitte unzerkaut abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit ein (vorzugsweise einem Glas Trinkwasser).

Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten. Bei anhaltenden Schlafstörungen suchen Sie bitte einen Arzt auf! Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Überdosierungen mit Diphenhydramin sowie die Einnahme durch Kinder und Kleinkinder können gefährlich sein. Aus diesem Grund ist bei Verdacht einer Überdosierung oder Vergiftung sofort ein Arzt zu informieren (z. B. Vergiftungsnotruf)!

Überdosierungen mit Diphenhydramin äußern sich in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – durch Störungen des Zentralnervensystems (Verwirrung, Erregungszustände bis hin zu Krampfanfällen, Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zum Koma, Atemstörungen bis zum Atemstillstand) und des Herz-Kreislauf-Systems.

Außerdem können gesteigerte Muskelreflexe, Fieber, trockene Schleimhäute, Sehstörungen, Verstopfung und Störungen der Harnausscheidung auftreten.

Auch Rhabdomyolysen (schwere Muskelschädigungen) sind beobachtet worden.

Wenn Sie die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern führen Sie die Einnahme, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben bzw. vom Arzt verordnet, fort.

Wenn Sie die Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg abbrechen

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung gegebenenfalls durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden (siehe Abschnitt 9.2).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Wie alle Arzneimittel kann Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung zu rechnen:

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, und sogenannte anticholinerge Effekte, wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Sodbrennen, Sehstörungen oder Beschwerden beim Wasserlassen.

Während der Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg können bestimmte Herzrhythmusstörungen auftreten (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG).

Außerdem ist über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, Gelbsucht (cholestatichen Ikterus) und sogenannte paradoxe Reaktionen, wie Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern oder Schlafstörungen, berichtet worden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

9.6 Weitere Informationen

Was eine Tablette Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg enthält:

Der Wirkstoff ist 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Wie Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg aussieht und Inhalt der Packung:

[Darreichungsform und Inhalt/für den Patienten erhältliche Packungsgrößen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- und Indikationsgruppe

Sedativum und Hypnotikum aus der Gruppe der H1-Antihistaminika.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

10.4 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen. Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten. Bei anhaltenden Schlafstörungen ist ein Arzt zu konsultieren.

10.5 Gegenanzeigen

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg ist kontraindiziert,

- bei Überempfindlichkeit gegen Diphenhydraminhydrochlorid, andere Antihistaminika oder einen der sonstigen Bestandteile von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg,
- bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,
- bei akutem Asthma,
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom),
- bei bestimmten Geschwülsten des Nebennierenmarks (Phäochromozytom),
- bei Vergrößerung der Vorstehdrüse mit Restharnbildung,
- bei Harnverhaltung,
- bei Epilepsie,
- bei Kalium- oder Magnesiummangel,
- bei verlangsamtem Herzschlag (Bradykardie),
- bei bestimmten Herzerkrankungen (angeborenem QT-Syndrom oder anderen klinisch bedeutsamen Herzschäden, insbesondere Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, Erregungsleitungsstörungen oder Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das sogenannte QT-Intervall im EKG verlängern oder zu einer Hypokaliämie führen,
- bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder sogenannten MAO-Hemmern (Mitteln zur Behandlung von Depressionen),

- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

10.6 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale.

Vor Beginn einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid sollten gegebenenfalls spezifisch zu behandelnde Ursachen der Schlaflosigkeit abgeklärt werden.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin im Anwendungsgebiet Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verordnet werden.

Ältere Menschen

Auf Grund des erhöhten Risikos einer Vorerkrankung an einer Leber- oder Niereninsuffizienz bei älteren Menschen und der höheren Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung mit anderen, eingenommenen/angewendeten Arzneimitteln und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für anticholinerge Nebenwirkungen sollte Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Sedativa/Hypnotika kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeit

Wie auch bei anderen Sedativa/Hypnotika kann die Einnahme von Diphenhydramin zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese zusätzlich erhöht.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydramin können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

10.7 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Diphenhydramin darf kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Diphenhydraminhydrochlorid darf nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern gegeben werden.

Die Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (Narkotika, Anxiolytika/Sedativa, Hypnotika, opioidhaltigen Analgetika, Antidepressiva oder Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung führen und sollte daher kritisch erwogen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich derer, die lokal angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch andere anticholinerge Wirkstoffe, wie Atropin, Biperiden, trizyklische Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmer, verstärkt werden. Es kann eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhaltung oder eine unter Umständen lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika oder Serotonin-re-uptake-Hemmern, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika), ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 10.5, 10.10 und 10.12.3).

Diphenhydramin kann bei Allergie-Tests möglicherweise zu falsch-negativen Testergebnissen führen und sollte daher mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden.

10.8 Schwangerschaft und Stillzeit

Diphenhydraminhydrochlorid ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Es liegen Hinweise vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid und Benzodiazepinen (Temazepam) fetoletal sein kann.

Nach einer längerfristigen Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid während der Schwangerschaft wurden bei Neugeborenen 2 bis 8 Tage nach der Geburt Entzugssymptome beobachtet.

Diphenhydramin geht in die Muttermilch über und hemmt die Laktation.

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

Nach Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid-Tabletten 50 mg dürfen keine Fahrzeuge geführt oder gefährliche Maschinen bedient werden. Auch am Folgetag können sich Sedierung und beeinträchtigtes Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 10.7).

10.10 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen beinhalten Somnolenz, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall) und anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Obstipation, gastro-ösophagealer Reflux, Sehstörungen oder Miktionsstörungen.

Wie auch andere H₁-Rezeptor-Antagonisten kann Diphenhydramin das QT-Intervall im EKG verlängern (siehe Abschnitte 10.5 und 10.12.3).

Außerdem ist im Zusammenhang mit der Therapie mit Antihistaminika über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, cholestatichen Ikterus und paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern oder Schlafstörungen) berichtet worden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.11 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Diphenhydramin sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Bewusstseinstörung bis zum Koma, Atemdepression bis zum Atemstillstand, Angstzustände, Halluzinationen, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen), gesteigerte Muskelreflexe sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, wie QT-Intervallverlängerung, wobei Torsade de Pointes nicht ausgeschlossen werden kann, Kreislaufstillstand).

Auch Rhabdomyolysen sind beobachtet worden.

Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, Oligurie oder Anurie) und eine metabolische Azidose auf.

Insbesondere bei Kindern können die erregenden ZNS-Effekte im Vordergrund stehen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch (künstliche Beatmung oder äußere Kühlung bei Hyperthermie). Zum Einsatz können außerdem Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Arzneimittel (kein Adrenalin!) und ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen unter Umständen Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat kommen.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit oder Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diphenhydramin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

10.12 Pharmakologische Eigenschaften

10.12.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: H₁-Antihistaminika.

ATC-Code: N05CM

Das Ethanolamin-Derivat Diphenhydraminhydrochlorid blockiert kompetitiv und reversibel die Wirkungen endogenen Histamins an den H₁-Rezeptoren und findet deshalb als Antihistaminikum Verwendung. Darüber hinaus hat Diphenhydramin sedative, anticholinerge (antimuskarinerge) und lokalanästhetische Effekte, so dass der Wirkstoff auch als Sedativum und Antiemetikum eingesetzt wird.

Die ZNS-Wirkung wird bei therapeutischer Dosierung in der Regel durch die dämpfenden Effekte bestimmt. Bei hohen Dosen können aber auch die (paradoxen) stimulierenden Wirkungen überwiegen.

10.12.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diphenhydraminhydrochlorid ist sehr gut in Wasser löslich und wird nach oraler Gabe schnell und in der Regel nahezu vollständig (> 90 Prozent) resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes ca. 40 bis 72 Prozent.

Verteilung

Aus dem zentralen Kompartiment wird Diphenhydramin rasch im Organismus verteilt. Es überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta und erscheint auch in der Muttermilch. Diphenhydramin wird stark an Plasmaproteine gebunden (85 bis 99 Prozent); das Verteilungsvolumen beträgt 3 bis 4 l/kg.

Nach einmaliger oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel (30 bis 83 ng/ml) nach durchschnittlich 2,3 (1 bis 4) Stunden erreicht.

Metabolismus

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber. Diphenhydramin wird zunächst zu Mono- und Di-Desmethyldiphenhydramin dealkyliert und dann zu Diphenylmethoxyessigsäure oxidiert und an Glutamin bzw. Glycin konjugiert.

Elimination

Diphenhydramin wird hauptsächlich (ca. 60 Prozent innerhalb von 96 Stunden) in Form seiner Metaboliten über die Nieren ausgeschieden – maximal 1 Prozent des Wirkstoffs erscheint unverändert im Harn.

Die Eliminationshalbwertszeit wird mit durchschnittlich 4 (2,4 bis 9,3) Stunden angegeben.

10.12.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Letale Dosen werden in der Literatur mit 10 mg/kg Körpergewicht bei Kindern und mit 40 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen angegeben.

In elektrophysiologischen In-vitro-Untersuchungen bei Konzentrationen, die ca. um den Faktor 40 über den therapeutisch wirksamen Konzentrationen lagen, blockierte Diphenhydramin den rapid delayed rectifier K⁺-Kanal und verlängerte die Aktionspotenzialdauer. Diphenhydramin kann daher unter Umständen bei Vorlage weiterer begünstigender Faktoren Torsade-de-Pointes-Arrhythmien auslösen. Die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen werden durch Einzelfallberichte mit Diphenhydramin gestützt.

Diphenhydraminhydrochlorid wurde in vitro auf mutagenes Potential untersucht. Die Tests ergaben keine Hinweise auf mutagene Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential.

Embryotoxische Effekte wurden bei Kaninchen und Mäusen in Dosierungen von mehr als 15 bis 50 mg/kg Körpergewicht am Tag beobachtet.

10.13 Pharmazeutische Angaben

10.13.1 Liste der sonstigen Bestandteile

10.13.2 Inkompatibilitäten

Nichtzutreffend.

10.13.3 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme, hilft die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

36. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 94, wird wie folgt gefasst:

„1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Flohsamen.

2 **Darreichungsform**

Pflanzenteile.

3 **Eigenschaften und Prüfungen**

3.1 Ausgangsstoff

Flohsamen (AB)

3.2 Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1509.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen bzw. zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Quellmittel zur Stuhlregulierung.

6.2 Anwendungsgebiete

- Chronische Verstopfung,
- Erkrankungen, bei denen eine erleichterte Darmentleerung mit weichem Stuhl erwünscht ist, z. B. bei schmerzhafter Stuhlentleerung nach operativen Eingriffen im Enddarmbereich, bei Einrissen an der Analschleimhaut (Analfissuren) oder Hämorrhoiden.

6.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Flohsamen,
- plötzliche Veränderung der Stuhlgewohnheit, die länger als 2 Wochen andauert,
- nicht abgeklärte rektale Blutungen,
- Einnahme eines anderen Abführmittels ohne erfolgte Stuhlentleerung,
- krankhafte Verengungen im Magen-Darm-Bereich, drohender oder bestehender Darmverschluss, Darm lähmung oder abnorme Weitstellung des Dickdarms (Megakolon),
- Erkrankungen der Speiseröhre und des Mageneingangs,
- Schluckbeschwerden oder sonstige Probleme im Rachen-Hals-Bereich.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei übermäßiger Stuhlverhärtung (Kotsteine, Kotstau) und Beschwerden, wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, soll die Einnahme nicht ohne Rücksprache mit einem Arzt erfolgen, da diese Beschwerden Zeichen für einen drohenden oder bereits bestehenden Darmverschluss sein können.

Die Einnahme zusammen mit Arzneimitteln, die die Darmbeweglichkeit hemmen, wie z. B. Opioide, sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, um die Gefahr eines Darmverschlusses zu reduzieren.

Die Einnahme muss mit reichlich Flüssigkeit (mindestens 30 ml Wasser oder vergleichbare wässrige Flüssigkeiten pro 1 g Flohsamen) erfolgen, da Flohsamen sonst aufquellen und den Rachenraum oder die Speiseröhre verschließen und so zur Erstickung führen könnten. Darmverschluss kann infolge unzureichender Flüssigkeitszufuhr auftreten. Bei Auftreten von Brustschmerzen, Erbrechen sowie bei Beschwerden beim Schlucken oder Atmen ist sofort ein Arzt aufzusuchen.

Die Anwendung bei geschwächten und älteren Patienten sowie bei Kindern sollte angemessen überwacht werden.

Kinder

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen. Wenn eine Ernährungsumstellung bei Kindern keinen Erfolg zeigt, sollte abführend wirkenden Quellstoffen wie Flohsamen der Vorzug gegenüber anderen Abführmitteln gegeben werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit kann in Erwägung gezogen werden, falls es notwendig und eine Ernährungsumstellung nicht erfolgreich ist. Abführend wirkende Quellmittel sollten eingesetzt werden, bevor andere Abführmittel verwendet werden.

6.5 Wechselwirkungen

Die Aufnahme von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln wie Mineralien, Vitaminen (Vitamin B12), Herzglykosiden, Cumarinabkömmlingen, Carbamazepin oder Lithium kann verzögert werden. Daher sollte zwischen der Einnahme von Flohsamen und anderen Arzneimitteln immer ein zeitlicher Abstand von 0,5 bis 1 Stunde eingehalten werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Flohsamen mit Schilddrüsenhormonen bedarf der ärztlichen Überwachung, da die Dosis der Schilddrüsenhormone eventuell angepasst werden muss.

Wenn Sie Diabetiker sind, sollten Flohsamen nur unter ärztlicher Überwachung eingenommen werden, da eine Anpassung der antidiabetischen Behandlung erforderlich sein kann.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Jugendliche über 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

Tagesdosis: 25 bis 40 g Flohsamen, aufgeteilt auf 3 Einzeldosen.

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Tagesdosis: 12 bis 25 g Flohsamen, aufgeteilt auf 3 Einzeldosen.

Art der Anwendung

Flohsamen müssen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden, mindestens 30 ml Wasser oder vergleichbare wässrige Flüssigkeiten pro 1 g Flohsamen.

Die Flohsamen werden zunächst mit der Flüssigkeit vermischt und dann nach Vorquellen mit Wasser (1 bis 2 Gläser) eingenommen.

Auf zusätzliche ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Die Einnahme sollte über den Tag verteilt und nicht direkt vor dem Schlafengehen erfolgen.

Es sollte ein Abstand von 0,5 bis 1 Stunde zur Einnahme von anderen Arzneimitteln eingehalten werden.

Die Wirkung tritt nach 12 bis 24 Stunden ein.

6.7 Dauer der Anwendung

Bei anhaltender Verstopfung von mehr als 3 Tagen, Auftreten von Bauchschmerzen oder anderen Stuhlnormmäßigkeiten ist die Einnahme zu beenden und eine ärztliche Abklärung erforderlich.

6.8 Nebenwirkungen

Es können Blähungen und Völlegefühl auftreten, die aber im Verlauf der weiteren Behandlung im Allgemeinen abklingen.

Vor allem bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr können Bauchauftreibungen auftreten, und es besteht die Gefahr eines Darmverschlusses, einer Verlegung der Speiseröhre sowie eines Stuhlverhaltes.

Flohsamen enthalten Substanzen, die nach oraler Einnahme des Arzneimittels, durch Hautkontakt mit dem Arzneimittel oder nach Einatmen von Stäuben des Arzneimittels zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen können. Die Beschwerden von Überempfindlichkeitsreaktionen können eine laufende Nase, Rötung der Augen, Atembeschwerden, Hautreaktionen, Juckreiz und in einigen Fällen ein anaphylaktischer Schock (plötzliche generalisierte allergische Reaktion, die zu einer lebensbedrohlichen Schockreaktion führen kann) sein.

Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

37. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 95, wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Franzbranntwein

2 Darreichungsform

Lösung zum Einreiben.

3 Zusammensetzung

Campher		0,5 bis 5,0 g
oder Menthol		0,5 bis 3,0 g
Ethanol 96 %	mindestens	39,9 g
	höchstens	77,6 g
Geruchsstoffe	höchstens	0,5 g
Arzneimittelfarbstoff	nach Bedarf	
Gereinigtes Wasser		zu 100,0 g

Hinweis

Werden natürliche ätherische Öle als Geruchsstoffe eingesetzt, muss der Alkohol in einer Konzentration verwendet werden, die zu einer klaren bis sehr schwach opaleszierenden Lösung führt.

4 Herstellungsvorschrift

Campher oder Menthol sowie die Geruchsstoffe werden in der erforderlichen Menge Ethanol 96 % gelöst. In Wasser oder Ethanol 96 % werden ggf. die Arzneimittelfarbstoffe gelöst. Die mit Wasser zum Endgewicht aufgefüllte und fertig gemischte Lösung wird in die vorgesehenen Behältnisse nach Abschnitt 7 abgefüllt.

5 Inprozesskontrolle

Entfällt.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare bis sehr schwach opaleszierende Lösung (AB) von arteigenem Geruch.

6.2 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Ethanol 96 % und 90,0 bis 110,0 Prozent der deklarierten Mengen Campher oder Menthol.

6.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens 1 Jahr.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas (AB) oder geeigneten lichtschützenden Kunststoffmaterialien (AB), die mit geeigneter Dosiervorrichtung, wie z. B. Spritzeinsatz, versehen sind.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

5299.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

8.3 Hinweise

Nur zur äußerlichen Anwendung.

Vor Feuer schützen!

Gut verschlossen lagern.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Franzbranntwein und wofür wird er angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Franzbranntwein beachten?

9.3 Wie ist Franzbranntwein anzuwenden?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Franzbranntwein aufzubewahren?

9.6 Weitere Angaben

9.1 Was ist Franzbranntwein und wofür wird er angewendet?

Anwendungsgebiete von Franzbranntwein

Traditionell zur Förderung der Hautdurchblutung, z. B. zur unterstützenden Behandlung von Zerrungen, Prellungen, Verstauchungen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen.

Diese Anwendung stützt sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in dem Anwendungsgebiet.

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten oder sich verschlimmern, sollte zur Abklärung der Beschwerden ein Arzt aufgesucht werden.

Bei akuten Zuständen, die z. B. mit einer Rötung oder einer Schwellung einhergehen, bei andauernden Beschwerden oder bei heftigen Schmerzen sollte ein Arzt aufgesucht werden.

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Franzbranntwein beachten?

Franzbranntwein darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Campher oder Menthol oder die sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- bei Patienten mit Keuchhusten, Asthma bronchiale und anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen, sowie bei Patienten mit Hauterkrankungen,
- auf offenen Verletzungen, Entzündungen oder Infektionen der Haut sowie auf Ekzemen oder auf Schleimhäuten,
- auf Schleimhäuten, im Bereich der Augen,
- bei diabetischer Mikroangiopathie,
- bei peripherer venöser oder arterieller Insuffizienz,
- bei Kindern unter 12 Jahren, da die Konzentration nicht geeignet ist.

Franzbranntwein darf bei Säuglingen und Kleinkindern nicht angewendet werden, da beschrieben ist, dass es in seltenen Fällen zum Atemstillstand bei Glottiskrampf nach Inhalation ätherischer Öle gekommen ist.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Franzbranntwein ist erforderlich:

Franzbranntwein soll nicht mit Hautwunden, Augen oder Schleimhäuten in Berührung kommen.

Es sollte darauf geachtet werden, dass Kinder mit ihren Händen nicht mit den mit dem Arzneimittel eingeriebenen Hautpartien in Kontakt gelangen.

Bei Anwendung von Franzbranntwein mit anderen Arzneimitteln

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Franzbranntwein sind bisher keine Wechselwirkungen bekannt geworden. Der behandelnde Arzt sollte dennoch darüber informiert werden, welche Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden bzw. bis vor kurzem angewendet wurden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Franzbranntwein während der Schwangerschaft vermieden werden.

Eine großflächige oder über längere Zeit dauernde Anwendung sollte vermieden werden. Um einen direkten Kontakt des Säuglings mit Franzbranntwein zu vermeiden, darf Franzbranntwein in der Stillzeit nicht an der Brust angewendet werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der einmaligen oder kurzzeitigen Anwendung von Franzbranntwein sind keine besonderen Vorsichtshinweise erforderlich.

9.3 Wie ist Franzbranntwein anzuwenden?

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien:

Wenden Sie Franzbranntwein immer genau nach Anweisung in dieser Packungsbeilage an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wenden Sie Franzbranntwein ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 Tage an.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis für Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene:

Franzbranntwein wird 3- bis 5-mal täglich angewendet. Je nach Größe der zu behandelnden Stelle sind 1 bis 5 ml aufzutragen.

(Die exakte Menge ist vom Nutzer der Standardzulassung in Abhängigkeit von der Größe der beigefügten Dosiervorrichtung anzugeben.)

Art und Dauer der Anwendung

Nur zur äußerlichen Anwendung! Nicht einnehmen!

Franzbranntwein wird auf die betroffenen Körperpartien dünn aufgetragen und leicht eingerieben.

Vor Anlegen eines Verbandes sollte die Lösung einige Minuten auf der Haut eintrocknen. Von der Anwendung eines luftdichten Verbandes (Okklusivverband) wird abgeraten. Eine zeitgleiche Kryotherapie wird aufgrund der möglichen zusätzlichen Hautreizung nicht empfohlen. Eine großflächige Anwendung wird nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 12 Jahren darf Franzbranntwein nicht angewendet werden (siehe unter Abschnitt 9.2 Franzbranntwein darf nicht angewendet werden).

Eine Anwendung von Franzbranntwein bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren wird nicht empfohlen, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 9.2.

Wenn Sie eine größere Menge von Franzbranntwein angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie Franzbranntwein nach den Anweisungen des Arztes bzw. nach der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung an.

Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung bei der Anwendung auf der Haut sollte die Lösung wieder entfernt und mit Wasser abgespült werden.

Bei topischer Anwendung von wesentlich zu großen Mengen oder versehentlicher Einnahme von Franzbranntwein ist der Arzt zu benachrichtigen. Dieser kann entsprechend der Art und Schwere der Beschwerden über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Auf keinen Fall sollten Milch oder alkoholische Getränke getrunken werden, da dies die Aufnahme von ätherischen Ölen fördern kann.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Franzbranntwein Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Sollten Sie die folgenden Nebenwirkungen bei sich beobachten, besprechen Sie diese bitte mit Ihrem Arzt, der dann festlegt, wie weiter zu verfahren ist.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

- Häufig können lokale Hautreaktionen, wie z. B. Hautrötungen, Jucken, Brennen oder Hautausschlag auch mit Pustel- oder Quaddelbildung auftreten.
- Gelegentlich kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen bzw. lokalen allergischen Reaktionen (Kontaktdermatitis) führen.
- In sehr seltenen Fällen können bei entsprechend veranlagten Patienten Atemwegsverengungen (Bronchospasmen) vorkommen.
- Das Einatmen von ätherischen Ölen kann in seltenen Fällen Hustenreiz auslösen.
- Der hohe Gehalt an Alkohol kann die Haut austrocknen.

Wenn Franzbranntwein großflächig auf die Haut aufgetragen und über einen längeren Zeitraum angewendet wird, ist das Auftreten von Nebenwirkungen, die ein bestimmtes Organsystem oder auch den gesamten Organismus betreffen, wie sie unter Umständen nach systemischer Anwendung Campher/Menthol-haltiger Arzneimittel auftreten können, nicht auszuschließen.

Beim Auftreten von Hautrötungen, -brennen oder -reizung sind die betroffenen Stellen gründlich mit Wasser abzuspülen.

Bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion soll die Behandlung abgebrochen und Franzbranntwein nicht nochmals angewendet werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung

Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Franzbranntwein aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Packmittel] angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

9.6 Weitere Informationen

Was Franzbranntwein enthält:

Campher		0,5 bis 5,0 g
oder Menthol		0,5 bis 3,0 g
Ethanol 96 %	mindestens	39,9 g
	höchstens	77,6 g
Geruchsstoffe	höchstens	0,5 g
Arzneimittelfarbstoff	nach Bedarf	
Gereinigtes Wasser		zu 100,0 g

Wie Franzbranntwein aussieht und Inhalt der Packung:

Klare bis sehr schwach opaleszierende Lösung (AB) von arteigenem Geruch.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

38. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 96 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Franzbranntwein mit ätherischem Öl

2 Darreichungsform

Lösung zur Einreibung.

3 Zusammensetzung

Campher		0,1 bis 5,0 g
Fichtennadelöl oder Kiefernadelöl		0,6 bis 3,0 g
Ethanol 96 %	mindestens	39,9 g
	höchstens	77,6 g
Macrogol-Glycerolhydroxystearat	nach Bedarf	bis 4,0 g
Arzneimittelfarbstoff	nach Bedarf	
Gereinigtes Wasser		zu 100,0 g

Hinweis

Die Löslichkeit der Kiefernadel- und Fichtennadelöle kann je nach Herkunft sehr stark schwanken. Dies bedingt, dass trotz des Zusatzes von bis zu 4 Prozent (m/m) Macrogol-Glycerolhydroxystearat der Alkohol in so einer Konzentration gewählt werden muss, die zu einer klaren bis stark opaleszierenden, solubilisierten Flüssigkeit führt.

4 Herstellungsvorschrift

Die erforderliche Menge Fichtennadelöl oder Kiefernadelöl wird intensiv mit Macrogol-Glycerolhydroxystearat verrührt. Anschließend wird 1 bis 10 Prozent der Gesamtmenge an Wasser langsam unter Rühren in kleinen Anteilen hinzugegeben. Dann fügt man unter Rühren Ethanol 96 % hinzu und löst den Campher in dieser Mischung. Die Arzneimittelfarbstoffe werden ggf. in Wasser und/oder Ethanol 96 % gelöst. Die unter Rühren mit Wasser zum Endgewicht aufgefüllte und fertig gemischte Lösung wird in die vorgesehenen Behältnisse nach Abschnitt 7 abgefüllt.

5 Inprozesskontrollen

Entfällt.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Fertigarzneimittel

6.2 Aussehen, Eigenschaften

Klare bis stark opaleszierende, solubilisierte Flüssigkeit mit Geruch nach Fichtennadel- oder Kiefernadelöl.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Ethanol und 90,0 bis 110,0 Prozent der deklarierten Mengen Campher und Fichtennadel- oder Kiefernadelöl.

Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt mindestens 1 Jahr.

7 Behältnisse

Dichtschießende Behältnisse aus Braunglas (AB) oder geeigneten lichtschützenden Kunststoffmaterialien (AB) die mit geeigneter Dosiervorrichtung versehen sind.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

5399.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Nur zur äußerlichen Anwendung.

Vor Feuer schützen!

Gut verschlossen lagern.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Franzbranntwein mit ätherischem Öl und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Franzbranntwein mit ätherischem Öl beachten?

9.3 Wie ist Franzbranntwein mit ätherischem Öl anzuwenden?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Franzbranntwein mit ätherischem Öl aufzubewahren?

9.6 Weitere Angaben

9.1 Was ist Franzbranntwein mit ätherischem Öl und wofür wird es angewendet?

Anwendungsgebiete von Franzbranntwein mit ätherischem Öl

Traditionell zur Förderung der Hautdurchblutung z. B. zur unterstützenden Behandlung von Zerrungen, Prellungen, Verstauchungen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen.

Diese Anwendung stützt sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in dem Anwendungsgebiet.

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten oder sich verschlimmern, sollte zur Abklärung der Beschwerden ein Arzt aufgesucht werden.

Bei akuten Zuständen, die z. B. mit Rötung, Schwellung einhergehen, bei andauernden Beschwerden oder bei heftigen Schmerzen, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Franzbranntwein mit ätherischem Öl beachten?

Franzbranntwein mit ätherischem Öl darf nicht angewendet werden

– bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Campher, oder die sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,

- bei Patienten mit Keuchhusten, Asthma bronchiale und anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen sowie bei Patienten mit Hauterkrankungen,
- auf offenen Verletzungen, Entzündungen oder Infektionen der Haut, sowie auf Ekzemen oder auf Schleimhäuten,
- auf Schleimhäuten, im Bereich der Augen,
- bei diabetischer Mikroangiopathie,
- bei peripherer venöser oder arterieller Insuffizienz,
- bei Kindern unter 12 Jahren, da die Konzentration nicht geeignet ist.

Franzbranntwein mit ätherischem Öl darf bei Säuglingen und Kleinkindern nicht angewandt werden, da beschrieben ist, dass es in seltenen Fällen zum Atemstillstand bei Glottiskrampf nach Inhalation ätherischer Öle gekommen ist.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Franzbranntwein mit ätherischem Öl ist erforderlich.

Franzbranntwein mit ätherischem Öl soll nicht mit Hautwunden, Augen oder Schleimhäuten in Berührung kommen.

Es sollte darauf geachtet werden, dass Kinder mit ihren Händen nicht mit den mit dem Arzneimittel eingeriebenen Hautpartien in Kontakt gelangen.

Bei Anwendung von Franzbranntwein mit ätherischem Öl mit anderen Arzneimitteln

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Franzbranntwein mit ätherischem Öl sind bisher keine Wechselwirkungen bekannt geworden. Der behandelnde Arzt sollte dennoch darüber informiert werden, welche Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden, bzw. bis vor kurzem angewendet wurden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Franzbranntwein mit ätherischem Öl während der Schwangerschaft vermieden werden.

Eine großflächige oder über längere Zeit dauernde Anwendung sollte vermieden werden. Um einen direkten Kontakt des Säuglings mit Franzbranntwein mit ätherischem Öl zu vermeiden, darf Franzbranntwein mit ätherischem Öl in der Stillzeit nicht an der Brust angewendet werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der einmaligen oder kurzzeitigen Anwendung von Franzbranntwein mit ätherischem Öl sind keine besonderen Vorsichtshinweise erforderlich.

9.3 Wie ist Franzbranntwein mit ätherischem Öl anzuwenden?

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien:

Wenden Sie Franzbranntwein mit ätherischem Öl immer genau nach Anweisung in dieser Packungsbeilage an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wenden Sie Franzbranntwein mit ätherischem Öl ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 4 Tage an.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis für Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene: Franzbranntwein mit ätherischem Öl wird 3- bis 5-mal täglich angewendet. Je nach Größe der zu behandelnden Stelle sind 1 ml bis 5 ml aufzutragen.

(Die exakte Menge ist vom Nutzer der Standardzulassung in Abhängigkeit der beigefügten Dosiervorrichtung anzugeben.)

Art und Dauer der Anwendung

Nur zur äußerlichen Anwendung! Nicht einnehmen!

Franzbranntwein mit ätherischem Öl wird auf die betroffenen Körperpartien dünn aufgetragen und leicht eingerieben.

Vor Anlegen eines Verbandes sollte die Lösung einige Minuten auf der Haut eintrocknen. Von der Anwendung eines luftdichten Verbandes (Okklusivverband) wird abgeraten. Eine zeitgleiche Kryotherapie wird aufgrund der möglichen zusätzlichen Hautreizung nicht empfohlen. Eine großflächige Anwendung wird nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 12 Jahren darf Franzbranntwein mit ätherischem Öl nicht angewendet werden (siehe unter Abschnitt 9.2)

Eine Anwendung von Franzbranntwein mit ätherischem Öl, bei Kindern und Jugendlichen von 12 bis 14 Jahren wird nicht empfohlen, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 9.2.

Wenn Sie eine größere Menge von Franzbranntwein mit ätherischem Öl angewendet haben als Sie sollten
Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung bei der Anwendung auf der Haut sollte die Lösung wieder entfernt und mit Wasser abgespült werden.

Bei topischer Anwendung von wesentlich zu großen Mengen oder versehentlicher Einnahme von Franzbranntwein mit ätherischem Öl ist der Arzt zu benachrichtigen. Dieser kann entsprechend der Art und Schwere der Beschwerden über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Auf keinen Fall sollten Milch oder alkoholische Getränke getrunken werden, da dies die Aufnahme von ätherischen Ölen fördern kann.

Wenden Sie Franzbranntwein mit ätherischem Öl nach den Anweisungen des Arztes bzw. nach der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung an.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Franzbranntwein mit ätherischem Öl Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Sollten Sie die folgenden Nebenwirkungen bei sich beobachten, besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, der dann festlegt, wie weiter zu verfahren ist.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

- Häufig können lokale Hautreaktionen wie z. B. Hautrötungen, Jucken, Brennen, Hautausschlag auch mit Pustel- oder Quaddelbildung auftreten.
- Gelegentlich kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen, bzw. lokalen allergischen Reaktionen (Kontaktdermatitis) führen.
- In sehr seltenen Fällen können bei entsprechend veranlagten Patienten Atemwegsverengungen (Bronchospasmen) vorkommen.
- Das Einatmen von ätherischen Ölen kann in seltenen Fällen Hustenreiz auslösen.
- Der hohe Gehalt an Alkohol kann die Haut austrocknen.
- Wenn Franzbranntwein mit ätherischem Öl großflächig auf die Haut aufgetragen und über einen längeren Zeitraum angewendet wird, ist das Auftreten von Nebenwirkungen, die ein bestimmtes Organsystem oder auch den gesamten Organismus betreffen, wie sie unter Umständen nach systemischer Anwendung Campher-haltiger Arzneimittel auftreten können, nicht auszuschließen.

Beim Auftreten von Hautrötungen, -brennen und -reizung sind die betroffenen Stellen gründlich mit Wasser abzuspülen.

Bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion soll die Behandlung abgebrochen und Franzbranntwein mit ätherischem Öl nicht nochmals angewendet werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Franzbranntwein mit ätherischem Öl aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Packmittel] angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

9.6 Weitere Informationen

Was Franzbranntwein mit ätherischem Öl enthält:

Campher		0,1 bis 5,0 g
Fichtennadelöl oder Kiefernadelöl		0,6 bis 3,0 g
Ethanol 96 %	mindestens	39,9 g
	höchstens	77,6 g
Macrogol-Glycerolhydroxystearat nach Bedarf		bis 4,0 g
Arzneimittelfarbstoff nach Bedarf		
Gereinigtes Wasser		zu 100,0 g

Wie Franzbranntwein mit ätherischem Öl aussieht und Inhalt der Packung:

Klare bis stark opaleszierende, solubilisierte Flüssigkeit mit Geruch nach Fichtennadel- oder Kiefernadelöl.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

39. Die Monographie des Teils 1, 2. Abschnitt, laufende Nummer 111 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Indische Flohsamen (AB)

2 Darreichungsform

Pflanzenteile.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Indische Flohsamen.

Die Droge muss der Monographie Indische Flohsamen in der Ph. Eur. entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1549.99.99

Art der Anwendung

Zum Einnehmen bzw. zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Quellmittel zur Stuhlregulierung.

6.2 Anwendungsgebiete

Chronische Verstopfung.

Erkrankungen, bei denen eine erleichterte Darmentleerung mit weichem Stuhl erwünscht ist, z. B. bei schmerzhafter Stuhlentleerung nach operativen Eingriffen im Enddarmbereich, bei Einrissen an der Analschleimhaut (Analfissuren) oder Hämorrhoiden.

6.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Indischen Flohsamen, plötzliche Veränderung der Stuhlgewohnheit, die länger als 2 Wochen andauert,
- nicht abgeklärte rektale Blutungen,

- Einnahme eines anderen Abführmittels ohne erfolgte Stuhlentleerung,
- krankhafte Verengungen im Magen-Darm-Bereich,
- drohender oder bestehender Darmverschluss,
- Darmlähmung oder abnorme Weitstellung des Dickdarms (Megakolon),
- Erkrankungen der Speiseröhre und des Mageneingangs,
- Schluckbeschwerden oder sonstige Probleme im Rachen-Hals-Bereich.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei übermäßiger Stuhlverhärtung (Kotsteine, Kotstau) und Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen soll die Einnahme nicht ohne Rücksprache mit einem Arzt erfolgen, da diese Beschwerden Zeichen für einen drohenden oder bereits bestehenden Darmverschluss sein können.

Die Einnahme zusammen mit Arzneimitteln, die die Darmbeweglichkeit hemmen wie z. B. Opioide, sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, um die Gefahr eines Darmverschlusses zu reduzieren.

Die Einnahme muss mit reichlich Flüssigkeit (mindestens 30 ml Wasser oder vergleichbare wässrige Flüssigkeiten pro 1 g Indische Flohsamen) erfolgen, da Indische Flohsamen sonst aufquellen und den Rachenraum oder die Speiseröhre verschließen und so zur Erstickung führen könnten. Darmverschluss kann infolge unzureichender Flüssigkeitszufuhr auftreten. Bei Auftreten von Brustschmerzen, Erbrechen sowie bei Beschwerden beim Schlucken oder Atmen ist sofort ein Arzt aufzusuchen.

Die Anwendung von geschwächten und älteren Patienten sowie von Kindern sollte angemessen überwacht werden.

Kinder

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen. Wenn eine Ernährungsumstellung bei Kindern keinen Erfolg zeigt, sollte abführend wirkenden Quellstoffen wie Indischen Flohsamen der Vorzug gegenüber anderen Abführmitteln gegeben werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit kann in Erwägung gezogen werden, falls es notwendig und eine Ernährungsumstellung nicht erfolgreich ist. Abführend wirkende Quellmittel sollten eingesetzt werden, bevor andere Abführmittel verwendet werden.

6.4 Wechselwirkungen

Die Aufnahme von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln wie Mineralien, Vitaminen (Vitamin B12), Herzglykosiden, Cumarinabkömmlingen, Carbamazepin und Lithium kann verzögert werden. Daher sollte zwischen der Einnahme von Indischen Flohsamen und anderen Arzneimitteln immer ein zeitlicher Abstand von ½ bis 1 Stunde eingehalten werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Indischen Flohsamen mit Schilddrüsenhormonen bedarf der ärztlichen Überwachung, da die Dosis der Schilddrüsenhormone eventuell angepasst werden muss.

Wenn Sie Diabetiker sind, sollten Indische Flohsamen nur unter ärztlicher Überwachung eingenommen werden, da eine Anpassung der antidiabetischen Behandlung erforderlich sein kann.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Jugendliche über 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

Tagesdosis: 8 bis 40 g Indische Flohsamen, aufgeteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Tagesdosis: 4 bis 25 g Indische Flohsamen, aufgeteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen

6.6 Art der Anwendung

Indische Flohsamen müssen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden, mindestens 30 ml Wasser oder vergleichbare wässrige Flüssigkeiten pro 1 g Indischen Flohsamens.

Die Indischen Flohsamen werden zunächst mit der Flüssigkeit vermischt und dann nach Vorquellen mit Wasser (1 bis 2 Gläser) eingenommen.

Auf zusätzliche ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Die Einnahme sollte über den Tag verteilt und nicht direkt vor dem Schlafengehen erfolgen.

Es sollte ein Abstand von einer halben bis einer Stunde zur Einnahme von anderen Arzneimitteln eingehalten werden.

Die Wirkung tritt nach 12 bis 24 Stunden ein.

6.7 Dauer der Anwendung

Bei anhaltender Verstopfung von mehr als 3 Tagen, Auftreten von Bauchschmerzen oder anderen Stuhlnormalitäten ist die Einnahme zu beenden und eine ärztliche Abklärung erforderlich.

6.8 Nebenwirkungen

Es können Blähungen und Völlegefühl auftreten, die aber im Verlauf der weiteren Behandlung im Allgemeinen abklingen. Vor allem bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr können Bauchauftreibungen auftreten, und es besteht die Gefahr eines Darmverschlusses, einer Verlegung der Speiseröhre sowie eines Stuhlverhaltes.

Indische Flohsamen enthalten Substanzen, die nach oraler Einnahme des Arzneimittels, durch Hautkontakt mit dem Arzneimittel oder nach Einatmen von Stäuben des Arzneimittels zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen können. Die Beschwerden von Überempfindlichkeitsreaktionen können eine laufende Nase, Rötung der Augen, Atembeschwerden, Hautreaktionen, Juckreiz und in einigen Fällen ein anaphylaktischer Schock (plötzliche generalisierte allergische Reaktion, die zu einer lebensbedrohlichen Schockreaktion führen kann) sein.

Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr)“.

40. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 113 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Johanniskraut (AB)

2 Darreichungsform

Arzneitee.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Johanniskraut.

3.2 Haltbarkeit

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1059.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken und Auftragen auf die Haut nach Bereitung eines Teeaufgusses.

Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet zur Beruhigung/bei Erschöpfung/bei Magen-Darm-Beschwerden/bei Hautirritationen.

6.2 Anwendungsgebiete

Traditionelle innerliche Anwendung

- zur Unterstützung der Behandlung von nervöser Unruhe und Schlafstörungen,
- zur Linderung von vorübergehender geistiger (mentaler) Erschöpfung,
- zur Linderung von leichten Magen-Darm-Beschwerden.

Traditionelle äußerliche Anwendung

- unterstützend bei leichten Entzündungen der Haut (Sonnenbrand) und kleinen Wunden.

Diese Anwendungen stützen sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in den Anwendungsgebieten.

6.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Johanniskraut.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Für die Dauer der Anwendung sollte intensive UV-Bestrahlung (Solarium, längere Sonnenbäder) vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Innerliche Anwendung

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Äußerliche Anwendung

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht ausreichend untersucht. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen

Innerliche Anwendung

Bei Beachtung der maximalen Tagesdosis und einer Anwendungsdauer von maximal 2 Wochen sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen müssen, sollten mit einem Arzt oder Apotheker sprechen, bevor sie Johanniskraut einnehmen.

Äußerliche Anwendung

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Innerliche Anwendung

– zur Unterstützung der Behandlung von nervöser Unruhe und Schlafstörungen.

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 1,5 bis 2 g geschnittenes Johanniskraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und nach etwa 10 Minuten durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: morgens und abends 1 bis 2 Mal

– zur Linderung von vorübergehender geistiger (mentaler) Erschöpfung.

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 1,5 bis 2 g geschnittenes Johanniskraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und nach etwa 10 Minuten durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 2 bis 3 Mal

– zur Linderung von leichten Magen-Darm-Beschwerden.

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 2 g geschnittenes Johanniskraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und nach etwa 10 Minuten durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 2 Mal

Äußerliche Anwendung

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

1,5 bis 2 g geschnittenes Johanniskraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und nach etwa 10 Minuten durch ein Teesieb gegeben.

Auftragen des Aufgusses auf die betroffenen Hautstellen.

6.7 Dauer der Anwendung

Innerliche Anwendung

– zur Unterstützung der Behandlung von nervöser Unruhe und Schlafstörungen.

– zur Linderung von vorübergehender geistiger (mentaler) Erschöpfung.

Bei Beschwerden, die länger als 2 Woche andauern sowie bei Verschlechterung der Beschwerden, muss ein Arzt aufgesucht werden.

Innerliche Anwendung

– zur Linderung von leichten Magen-Darm-Beschwerden.

Äußerliche Anwendung

Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern sowie bei Verschlechterung der Beschwerden, muss ein Arzt aufgesucht werden.

6.8 Nebenwirkungen

Innerliche Anwendung

Magen-Darm-Störungen, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Müdigkeit und Unruhe können auftreten. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Auf starke Sonneneinstrahlung können hellhäutige Personen mit verstärkten sonnenbrandähnlichen Symptomen reagieren.

Äußerliche Anwendung

Hautreaktionen können auftreten. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

41. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 142 wird wie folgt gefasst:

„1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Paracetamol-Kapseln 500 mg

2 **Darreichungsform**

Kapseln.

3 **Eigenschaften und Prüfungen**

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Hartgelatine-Steckkapseln, an deren Außenseite kein Pulver anhaften darf.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB)

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Paracetamol aufgelöst sein.

Prüfflüssigkeit: 900 ml Wasser

Apparatur: Blattrührer

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min

Zeitdauer: 45 min

Bestimmungsmethode: UV-Vis-Spektroskopie (AB)

Die Absorption der filtrierten und – wenn erforderlich – mit der Prüfflüssigkeit in geeigneter Weise verdünnten Untersuchungslösung wird im Maximum bei etwa 249 nm gegen die Prüfflüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit gemessen. Die Berechnung der Menge des gelösten Wirkstoffs erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung bekannten Gehalts eines als Standard geeigneten Paracetamols.

3.3 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent.

3.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Paracetamol.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.

3.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt mindestens 1 Jahr.

4 **Behältnisse**

Behältnisse aus Braunglas oder Verbundpackstoffen als geeignete kindergesicherte Verpackung.

5 **Kennzeichnung**

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

3599.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweis

Paracetamol-Kapseln 500 mg sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage und nicht in erhöhter Dosis eingenommen werden.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig. Die maximale Packungsgröße für apothekenpflichtige Packungen ist auf 20 Kapseln begrenzt.

Dicht verschlossen und vor Licht geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Paracetamol-Kapseln 500 mg

Zur Anwendung bei Jugendlichen und Erwachsenen

Wirkstoff: Paracetamol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Paracetamol-Kapseln 500 mg jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

6.1 Was ist Paracetamol-Kapseln 500 mg und wofür wird es angewendet?

6.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg beachten?

6.3 Wie ist Paracetamol-Kapseln 500 mg einzunehmen?

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

6.5 Wie ist Paracetamol-Kapseln 500 mg aufzubewahren?

6.6 Weitere Informationen

6.1 Was ist Paracetamol-Kapseln 500 mg und wofür wird es angewendet?

Paracetamol-Kapseln 500 mg ist ein schmerzstillendes, fiebersenkendes Arzneimittel (Analgetikum und Antipyretikum).

Paracetamol-Kapseln 500 mg wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder von Fieber.

6.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg beachten?

Paracetamol-Kapseln 500 mg darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile von Paracetamol-Kapseln 500 mg sind.

Nehmen Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein:

- wenn Sie chronisch alkoholkrank sind,
- wenn Sie an einer Beeinträchtigung der Leberfunktion leiden (Leberentzündung, Gilbert-Syndrom),
- bei vorgeschädigter Niere,
- bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- bei erblich bedingtem Mangel des Enzyms Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, der zu schwerer Blutarmut führen kann (Favismus),
- bei Hämolytischer Anämie (Blutarmut aufgrund eines Zerfalls der roten Blutkörperchen),
- bei einem Mangel des am Leberstoffwechsel beteiligten Eiweißes Glutathion (z. B. bei Mangelernährung, Alkoholmissbrauch oder Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können),
- bei einem Mangel von Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) z. B. durch geringe Trinkmenge, Durchfall oder Erbrechen,
- bei chronischer Mangelernährung,

- bei einem Körpergewicht unter 50 kg,
- bei höherem Lebensalter.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig angewendet werden, kein Paracetamol enthalten.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Paracetamol-Kapseln 500 mg nicht ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat längere Zeit oder in höheren Dosen anwenden.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

Bei Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wechselwirkungen sind möglich mit

- Arzneimitteln gegen Gicht wie Probenecid: Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Dosis von Paracetamol-Kapseln 500 mg verringert werden, da der Abbau von Paracetamol-Kapseln 500 mg verlangsamt sein kann.
- Schlafmitteln wie Phenobarbital, Arzneimitteln gegen Epilepsie wie Phenytoin, Carbamazepin, Arzneimitteln gegen Tuberkulose (Rifampicin), anderen möglicherweise die Leber schädigenden Arzneimitteln. Unter Umständen kann es bei gleichzeitiger Einnahme mit Paracetamol-Kapseln 500 mg zu Leberschäden kommen.
- Mittel zur Senkung erhöhter Blutfettwerte (Cholestyramin) können die Aufnahme und damit die Wirksamkeit von Paracetamol-Kapseln 500 mg verringern.
- Arzneimittel bei HIV-Infektionen (Zidovudin). Die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) wird verstärkt. Paracetamol-Kapseln 500 mg soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin eingenommen werden.
- Es besteht das Risiko einer Blut- und Flüssigkeitsanomalie (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftritt, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, insbesondere bei bestimmten Risikopatientengruppen, z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, vor allem wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden. Die metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke ist eine schwere Erkrankung, die dringend behandelt werden muss. Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird Ihr Arzt Ihre Werte genau überwachen.
- Die wiederholte Einnahme 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.
- Mitteln gegen Übelkeit (Metoclopramid und Domperidon): Diese können eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von „Paracetamol-Kapseln 500 mg“ bewirken.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Auswirkungen der Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg auf Laboruntersuchungen

Die Harnsäurebestimmung, sowie die Blutzuckerbestimmung können beeinflusst werden.

Bei Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Paracetamol-Kapseln 500 mg darf nicht zusammen mit Alkohol eingenommen oder verabreicht werden.

Schwangerschaft

Falls erforderlich, kann „Paracetamol-Kapseln 500 mg“ während der Schwangerschaft angewendet werden. Sie sollten die geringstmögliche Dosis anwenden, mit der Ihre Schmerzen und/oder Ihr Fieber gelindert werden, und Sie sollten das Arzneimittel für den kürzest möglichen Zeitraum anwenden.

Sie sollten „Paracetamol-Kapseln 500 mg“ während der Schwangerschaft daher nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln einnehmen, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Wenden Sie sich vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt, Apotheker oder Hebamme um Rat. Ebenfalls wenn die Schmerzen und/oder das Fieber durch „Paracetamol-Kapseln 500 mg“ nicht gelindert werden oder Sie „Paracetamol-Kapseln 500 mg“ häufiger einnehmen müssen.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paracetamol-Kapseln 500 mg hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Trotzdem ist nach Einnahme eines Schmerzmittels immer Vorsicht geboten.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Paracetamol-Kapseln 500 mg:

[soweit für die zweckgemäße Anwendung erforderlich entsprechend der Excipients-Guideline resp. Besonderheitenliste]

6.3 Wie ist Paracetamol-Kapseln 500 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Kapseln 500 mg:

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der [Darreichungsform]	max. Tagesdosis in Anzahl der [Darreichungsform]
33 kg bis 43 kg Kinder 11 bis 12 Jahre	1 Kapsel (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 Kapseln (entsprechend 2 000 mg Paracetamol)
ab 43 kg Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	1 bis 2 Kapseln (entsprechend 500 bis 1 000 mg Paracetamol)	8 Kapseln (entsprechend 4 000 mg Paracetamol)

Art der Anwendung

Paracetamol-Kapseln 500 mg werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der Anwendung

Nehmen Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage ein.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen und leichte Einschränkung der Nierenfunktion

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

Eine tägliche Gesamtdosis von 2 g darf ohne ärztliche Anweisung nicht überschritten werden.

Schwere Niereninsuffizienz

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

Sofern nicht anders verordnet, wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion empfohlen. Der Abstand zwischen den einzelnen Dosen muss mindestens 6 Stunden betragen, siehe Tabelle:

Glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10–50 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

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.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- Chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- Chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche bzw. Erwachsene mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol-Kapseln 500 mg bei Kindern unter 11 Jahren bzw. unter 33 kg wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge Paracetamol-Kapseln 500 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Die Gesamtdosis an Paracetamol darf für Erwachsene über 43 kg Körpergewicht 4 000 mg Paracetamol (entsprechend 8 Paracetamol-Kapseln 500 mg) täglich nicht übersteigen.

Bei einer Überdosierung treten im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden Beschwerden auf, die Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe und Bauchschmerzen umfassen.

Wenn eine größere Menge Paracetamol-Kapseln 500 mg eingenommen wurde als empfohlen, rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe!

Wenn Sie die Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Paracetamol-Kapseln 500 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde von einem leichten Anstieg bestimmter Leberenzyme (Serumtransaminasen) berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten kann es zu allergischen Reaktionen in Form von einfachem Hautausschlag oder Nesselausschlag bis hin zu einer Schockreaktion kommen.

Im Falle einer allergischen Schockreaktion rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe.

Ebenfalls sehr selten ist bei empfindlichen Personen eine Verengung der Atemwege (Analgetika-Asthma) ausgelöst worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten wurde über Veränderungen des Blutbildes berichtet wie eine verringerte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder eine starke Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Agranulozytose).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Fälle von schweren Hautreaktionen (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes Pustulöses Exanthem).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr seltene Fälle von Blut- und Flüssigkeitsanomalien (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftreten, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 6.2.).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.5 Wie ist Paracetamol-Kapseln 500 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Etikett/Umkarton/Behältnis] nach <Verwendbar bis> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahren. <Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung>.

<Sie dürfen „Paracetamol-Kapseln 500 mg“ nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: [Beschreibung der Anzeichen von Nichtverwendbarkeit]>

6.6 Weitere Informationen?

Was „Paracetamol-Kapseln 500 mg“ enthält:

Der Wirkstoff ist: Paracetamol

1 Kapsel enthält 500 mg Paracetamol

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angabe der sonstigen Bestandteile nach tatsächlicher Zusammensetzung].

<Angabe: Pharmazeutischer Unternehmer <und Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des pharmazeutischen Unternehmers]

<Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des Herstellers, kann entfallen, wenn mit PU identisch]

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Paracetamol-Kapseln 500 mg ist in Packungen mit [xx] Kapseln erhältlich.

Stand der Information: (Monat/Jahr).

7 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

7.1 Bezeichnung des Arzneimittels

Paracetamol-Kapseln 500 mg

7.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 500 mg Paracetamol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 7.6.1.

7.3 Darreichungsform

Kapseln zum Einnehmen.

7.4 Klinische Angaben

7.4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder von Fieber.

7.4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Dosierung für Paracetamol-Kapseln 500 mg:

Körpergewicht Alter	Einzel-dosis in Anzahl der [Darreichungsform]	max. Tagesdosis in Anzahl der [Darreichungsform]
33 kg bis 43 kg Kinder 11 bis 12 Jahre	1 Kapsel (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 Kapseln (entsprechend 2 000 mg Paracetamol)
ab 43 kg Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	1 bis 2 Kapseln (entsprechend 500 bis 1 000 mg Paracetamol)	8 Kapseln (entsprechend 4 000 mg Paracetamol)

Art und Dauer der Anwendung

Paracetamol-Kapseln 500 mg werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

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

Ohne ärztliche Anweisung ist eine tägliche Dosis von 2 g nicht zu überschreiten.

Schwere Niereninsuffizienz

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

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

Erwachsene:

glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10–50 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber- /Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g proTag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- Chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- Chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche bzw. Erwachsene mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol-Kapseln 500 mg bei Kindern unter 11 Jahren bzw. unter 33 kg wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

7.4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile.

7.4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz,
- Chronischer Alkoholmissbrauch,
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 7.4.2),
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus),
- Hämolytischer Anämie,
- Glutathion Mangel,

- Dehydratation,
- Chronische Mangelernährung,
- Körpergewicht unter 50 kg,
- Ältere Patienten.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit 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.

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 Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

7.4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- 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 7.4.9).
- 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.
- 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.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 7.4.4).
- Die wiederholte Einnahme 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.
- 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.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

7.4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf einer Fehlbildung 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 Paraceta-

mol 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.

Stillzeit

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

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

Es sind keine negativen Auswirkungen zu erwarten.

7.4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes 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 (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akute generalisiertes Pustulöses Exanthem).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloraxillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 7.4.4.).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

7.4.9 Überdosierung

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.

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.

7.5 Pharmakologische Eigenschaften

7.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide

ATC-Code: N02BE01

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.

7.5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 Prozent resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

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-benzochinomin, 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 Prozent der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 Prozent) und Sulphatkonjugate (20 bis 30 Prozent) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 Prozent 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 schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

7.5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

In früheren 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 eingenommen werden.

7.6 Pharmazeutische Angaben

7.6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Die Bezeichnung der Bestandteile erfolgt gemäß § 10 Absatz 6 Nummer 1 AMG.]

7.6.2 Inkompatibilitäten

Nichtzutreffend.

7.6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt .../Jahre/Monate/.

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

7.6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

7.6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

7.6.6 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.“

42. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 143 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder ab 7–12 kg (6 Monate bis 2 Jahre).

2 Darreichungsform

Zäpfchen.

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil

Paracetamol 125,0 mg

Sonstige Bestandteile

Hartfett 914,7 mg

Entölte Phospholipide

aus Sojabohnen 10,3 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Hartfett wird geschmolzen. Unter Rühren und Einsatz eines Homogenisators werden Paracetamol und die entölte Phospholipide aus Sojabohnen zugegeben. Die Schmelze wird dann auf die Ausgießtemperatur von ca. 37 °C abgekühlt und mit Hilfe einer Dosierpumpe in die Zäpfchenform ausgegossen. Nach ihrer Erstarrung werden die Zäpfchen eingesiegelt und in die vorgesehenen Behältnisse nach Abschnitt 7 abgefüllt.

5 Inprozesskontrollen

5.1 Überprüfung der Gießmasse

Aussehen:

Homogene, weiße bis schwach gelbliche Masse.

Homogenität:

Frei von Kristallnestern und sonstigen sichtbaren Einschlüssen (0,5 g Masse werden zwischen zwei Glasplättchen gepresst und untersucht).

5.2 Überprüfung der Zäpfchen

Aussehen:

Weiß bis schwach gelbliche, torpedoförmige Zäpfchen ohne Bruchstellen oder Risse.

Durchschnittsmasse: 1050 mg ± 2 %

Gleichförmigkeit der Masse: Entspr. AB 2.9.5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Paracetamol

Kerngrößenverteilung: mind. 90 % < 100 µm

6.1.2 Hartfett

Hydroxylzahl: < 15

6.1.3 Sojalecithin

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis schwach gelbliche, torpedoförmige Zäpfchen ohne Bruchstellen oder Risse, die den Anforderungen der Monographie Zubereitungen zur rektalen Anwendung der jeweils gültigen Ausgabe des Arzneibuches entsprechen.

6.2.2 Gleichförmigkeit der Masse (AB 2.9.5)

Entsprechend der Forderung des AB.

6.2.3 Zerfallszeit (AB 2.9.2): ≤ 30 min.

6.2.4 Prüfsubstanz

20 Zäpfchen, aus denen durch Wiegen die Durchschnittsmasse bestimmt wurde, werden gefroren und dann unter Zuhilfenahme eines Hammers möglichst gleichmäßig zerkleinert.

6.2.5 Prüfung auf Identität

Die unter Gehaltsbestimmung (siehe 6.2.7) erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet. Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und ungefähre Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung.

6.2.6 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: Höchstens 0,1 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Paracetamol.

Unbekannte Nebenprodukte: Einzelhöchstens 0,5 Prozent, gesamt höchstens 1,0 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Paracetamol.

Nebenprodukte insgesamt: höchstens 1,0 Prozent.

Bestimmung:

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29).

Untersuchungslösung:

Ca. 0,735 g Prüfsubstanz, genau gewogen, werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 50,0 ml einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml Wasser R, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, versetzt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 70 °C unter kräftigem Umschwenken 10 min lang bis zur Schmelze der Prüfsubstanz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Zäpfchengrundlage für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz unter Druck durch ein Cellulosenitrat-Filter (Porenweite 3 µm) filtriert. Das Filtrat dient als Untersuchungslösung.

Referenzlösung:

Ca. 0,036 g eines als Standard geeigneten 4-Aminophenols, genau gewogen, werden in einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml Wasser R, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, zu 200,0 ml gelöst (Lösung A). 10,0 ml dieser Lösung A werden mit dem gleichen Lösungsmittel zu 20,0 ml verdünnt (Lösung B). 1,0 ml Lösung B wird mit 0,65 g Hartfett (Matrix-Komponente) versetzt und in einem Erlenmeyer-Kolben mit dem Lösungsmittel zu 50,0 ml verdünnt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 70 °C unter kräftigem Umschwenken 10 min lang bis zur Schmelze des Hartfetts erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Matrix für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz unter Druck durch ein Cellulosenitrat-Filter (Porenweite 3 µm) filtriert. Das Filtrat dient als Referenzlösung.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm),
- einer Mischung aus 95 Volumenteilen einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, und 5 Volumenteilen Methanol R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1,2 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 270 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 50 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3 Mal getrennt eingespritzt und die Chromatogramme 30 min lang aufgezeichnet.

Die Flächenwerte des 4-Aminophenol-Peaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an 4-Aminophenol nach der Methode des externen Standards berechnet. Im Fall der unbekanntlichen Nebenprodukte werden alle Peaks mit einem Signal-Rausch-Verhältnis > 3:1 im Chromatogramm der Untersuchungslösung gemittelt.

Prozentgehalt an 4-Aminophenol, bezogen auf den deklarierten Prozentgehalt an Paracetamol:

$$X = \frac{F_U \cdot C_R \cdot 100 \cdot G_R}{F_R \cdot C_U}$$

C_R = Konzentration des 4-Aminophenols in der Referenzlösung (mg/ml)

C_U = Konzentration des Paracetamols in der Untersuchungslösung (mg/ml)

F_R = Peak-Fläche des 4-Aminophenols im Chromatogramm der Referenzlösung

F_U = Peak-Fläche des 4-Aminophenols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards.

Prozentgehalt an unbekanntem Nebenprodukt, bezogen auf den deklarierten Prozentgehalt an Paracetamol:

$$X = \frac{F_U \cdot 100}{F_P}$$

F_P = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_U = Peak-Fläche des einzelnen unbekanntem Nebenprodukts im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

6.2.7 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Paracetamol.

Bestimmung:

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29).

Untersuchungslösung:

Ca. 3 g Prüfsubstanz, genau gewogen, werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 100,0 ml Methanol 50 % (V/V) versetzt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 60° C unter kräftigem Umschwenken 15 min lang bis zur Schmelze der Prüfsubstanz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Zäpfchengrundlage für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz dann bei 4800 U/min 5 min lang zentrifugiert. Von dem klaren Zentrifugat werden 7,00 ml in einem 100-ml-Meßkolben bis zur Marke mit Methanol 50 % (V/V) aufgefüllt.

Referenzlösung:

Ca. 0,05 g eines als Standard geeigneten Paracetamols, genau gewogen, werden in Methanol 50 % (V/V) zu 200,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5µm),
- einer Mischung aus 95,5 Volumenteilen Wasser R, das mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt wurde, und 4,5 Volumenteilen Methanol R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 3 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 249 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 10 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3 Mal getrennt eingespritzt und die Chromatogramme 5 min lang aufgezeichnet.

Die Flächenwerte des Hauptpeaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Paracetamol nach der Methode des externen Standards berechnet.

Prozentgehalt an Paracetamol, bezogen auf die deklarierte Menge:

$$X = \frac{F_U \cdot C_R \cdot 100 \cdot G_R}{F_R \cdot C_U}$$

C_R = Konzentration des Paracetamols in der Referenzlösung (mg/ml)

C_U = Konzentration des Paracetamols in der Untersuchungslösung (mg/ml)

F_R = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Referenzlösung

F_U = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards.

6.2.8 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Streifenpackungen aus weißer, starrer PVC-Folie von 95–100 µm Dicke, beschichtet mit 27–40 µm Polyethylen niedriger Dichte.

Die maximale Packungsgröße für apothekenpflichtige Packungen ist auf 12 Zäpfchen pro Packung begrenzt.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

3599.98.97

8.2 Art der Anwendung

Zum Einführen in den After.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre

Wirkstoff: Paracetamol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre und wofür wird es angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre beachten?

9.3 Wie ist Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre anzuwenden?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was ist Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre und wofür wird es angewendet?

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre ist ein schmerzstillendes, fiebersenkendes Arzneimittel (Analgetikum und Antipyretikum).

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder Fieber.

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre beachten?

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre darf nicht angewendet werden, wenn Sie/ihr Kind überempfindlich (allergisch) gegenüber Paracetamol oder einem der sonstigen Bestandteile von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre sind.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre erforderlich.

Wenden Sie Paracetamol 125 mg Zäpfchen für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an

- wenn Sie chronisch alkoholkrank sind,
- wenn Sie an einer Beeinträchtigung der Leberfunktion leiden (Leberentzündung, Gilbert-Syndrom),
- bei vorgeschädigter Niere,

- bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- bei erblich bedingtem Mangel des Enzyms Glucose-6-Phosphat- Dehydrogenase, der zu schwerer Blutarmut führen kann (Favismus),
- bei Hämolytischer Anämie (Blutarmut aufgrund eines Zerfalls der roten Blutkörperchen),
- bei einem Mangel des am Leberstoffwechsel beteiligten Eiweißes Glutathion (z. B. bei Mangelernährung, Alkoholmissbrauch oder Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können),
- bei einem Mangel von Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) z. B. durch geringe Trinkmenge, Durchfall oder Erbrechen,
- bei chronischer Mangelernährung,
- bei einem Körpergewicht unter 50 kg,
- bei höherem Lebensalter.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig angewendet werden, kein Paracetamol enthalten.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 Schmerzmitteln 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 soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre sollte nicht ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat längere Zeit oder in höheren Dosen angewendet werden.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

Bei Anwendung von Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkindern bis 2 Jahre mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wechselwirkungen sind möglich mit

- Arzneimitteln gegen Gicht wie Probenecid: Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Dosis von Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre verringert werden, da der Abbau von Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre verlangsamt sein kann.
- Schlafmitteln wie Phenobarbital, Mitteln gegen Epilepsie wie Phenytoin, Carbamazepin, Mitteln gegen Tuberkulose (Rifampicin), anderen möglicherweise die Leber schädigende Arzneimitteln. Unter Umständen kann es bei gleichzeitiger Einnahme mit Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre zu Leberschäden kommen.
- Mittel zur Senkung erhöhter Blutfettwerte (Cholestyramin) können die Aufnahme und damit die Wirksamkeit von Paracetamol verringern.
- Arzneimitteln bei HIV-Infektionen (Zidovudin). Die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) wird verstärkt. Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.
- Es besteht das Risiko einer Blut- und Flüssigkeitsanomalie (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftritt, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, insbesondere bei bestimmten Risikopatientengruppen, z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, vor allem wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden. Die metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke ist eine schwere Erkrankung, die dringend behandelt werden muss. Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird Ihr Arzt Ihre Werte genau überwachen.

- Die wiederholte Einnahme 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.

Auswirkungen der Einnahme von Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre auf Laboruntersuchungen

Die Harnsäurebestimmung, sowie die Blutzuckerbestimmung können beeinflusst werden.

Bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre darf nicht zusammen mit Alkohol angewendet oder verabreicht werden.

Schwangerschaft

Falls erforderlich, kann „Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder ab 7–12 kg (6 Monate bis 2 Jahre)“ während der Schwangerschaft angewendet werden. Sie sollten die geringstmögliche Dosis anwenden, mit der Ihre Schmerzen und/oder Ihr Fieber gelindert werden, und Sie sollten das Arzneimittel für den kürzest möglichen Zeitraum anwenden.

Sie sollten „Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder ab 7–12 kg (6 Monate bis 2 Jahre)“ während der Schwangerschaft daher nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln einnehmen, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Wenden Sie sich vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt, Apotheker oder Hebamme um Rat. Ebenfalls wenn die Schmerzen und/oder das Fieber durch „Paracetamol-Kapseln 500 mg“ nicht gelindert werden oder Sie „Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder ab 7–12 kg (6 Monate bis 2 Jahre)“ häufiger einnehmen müssen.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre

[soweit für die zweckgemäße Anwendung erforderlich entsprechend der Excipients-Guideline resp. „Besonderheitenliste“].

9.3 Wie ist Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre anzuwenden?

Wenden Sie Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Dosierung	Körpergewicht kg (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)	Maximale Tagesdosis (24 St.) in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)
125 mg	7 bis 8kg (6 bis 9 Monate)	1 Zäpfchen (125 mg Paracetamol)	3 Zäpfchen (375 mg Paracetamol)
	9 kg bis 12 kg (9 Monate bis 2 Jahre)	1 Zäpfchen (125 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (500 mg Paracetamol)

Art der Anwendung

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in warmes Wasser tauchen.

Dauer der Anwendung

Wenden Sie Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage an.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen und leichte Einschränkung der Nierenfunktion

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.

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.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- Chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- Chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre angewendet oder zugeführt haben, als Sie sollten

Die tägliche Gesamtdosis an Paracetamol darf für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 4 000 mg Paracetamol täglich und für Kinder 60 mg pro kg Körpergewicht und Tag nicht übersteigen.

Bei einer Überdosierung treten im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden Beschwerden auf, die Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe und Bauchschmerzen umfassen.

Wenn eine größere Menge Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre angewendet wurde als empfohlen, rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe!

Wenn Sie die Anwendung von Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde von einem leichten Anstieg bestimmter Leberenzyme (Serumtransaminasen) berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten kann es zu allergischen Reaktionen in Form von einfachem Hautausschlag oder Nesselausschlag bis hin zu einer Schockreaktion kommen.

Im Falle einer allergischen Schockreaktion rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe.

Ebenfalls sehr selten ist bei empfindlichen Personen eine Verengung der Atemwege (Analgetika-Asthma) ausgelöst worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten wurde über Veränderungen des Blutbildes berichtet wie eine verringerte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder eine starke Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Agranulozytose).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Fälle von schweren Hautreaktionen (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes Pustulöses Exanthem).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr seltene Fälle von Blut- und Flüssigkeitsanomalien (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftreten, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 9.2).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Etikett/Umkarton/Behältnis] nach <Verwendbar bis> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

<Besondere Lagerungshinweise>

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C und vor Licht geschützt lagern.

<Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung>

<Sie dürfen „Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: [Beschreibung der Anzeichen von Nichtverwendbarkeit]>.

9.6 Weitere Informationen

Was Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre enthält

Der Wirkstoff ist Paracetamol.

1 Zäpfchen enthält 125 mg Paracetamol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Hartfett, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

Wie „Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder ab 7-12 kg (6 Monate bis 2 Jahre)“ aussieht und Inhalt der Packung:

<Nach eigenen Angaben>

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre ist in Packungen mit [X] Zäpfchen erhältlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Bezeichnung des Arzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre

10.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält 125 mg Paracetamol.

Hilfsstoffe Hartfett, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

10.3 Darreichungsform

Zäpfchen.

Weiß, bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen von einheitlicher Struktur an der Oberfläche und im Längsschnitt.

10.4 Klinische Angaben

10.4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder von Fieber.

10.4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol pro Körpergewicht als Einzeldosis, bis 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis.

Dosierung	Körpergewicht kg (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)	Maximale Tagesdosis (24 St.) in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)
125 mg	7 bis 8 kg (6 bis 9 Monate)	1 Zäpfchen (125 mg Paracetamol)	3 Zäpfchen (375 mg Paracetamol)
	9 kg bis 12 kg (9 Monate bis 2 Jahre)	1 Zäpfchen (125 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (500 mg Paracetamol)

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Allgemeines Dosierungsschema für Paracetamol

Art und Dauer der Anwendung

Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit eventuell Zäpfchen in der Hand erwärmen oder kurz in warmes Wasser tauchen.

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

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. Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2g/Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- Chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- Chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol Zäpfchen 125 mg für Säuglinge ab 6 Monate und Kleinkinder bis 2 Jahre bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

10.4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile oder [Bezeichnung der herstellungsbedingten Verunreinigung(en)].

10.4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz,
- chronischer Alkoholmissbrauch,

- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 10.4.2),
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus),
- Hämolytischer Anämie,
- Glutathion Mangel,
- Dehydratation,
- Chronische Mangelernährung.
- Körpergewicht unter 50 kg,
- ältere Patienten.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit 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.

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 Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

10.4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- 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 10.4.9).
- 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.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 10.4.4).
- Die wiederholte Einnahme 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.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

10.4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildung 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.

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.

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

Es sind keine negativen Auswirkungen zu erwarten.

10.4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes 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 (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes Pustulöses Exanthem).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 10.4.4.).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.4.9 Überdosierung

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.

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.

10.5 Pharmakologische Eigenschaften

10.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide

ATC-Code: N02BE01

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.

10.5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 Prozent resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

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 Prozent der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 Prozent) und Sulfatkonjugate (20 bis 30 Prozent) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 Prozent 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 schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

10.5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

In früheren 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.

10.6 Pharmazeutische Angaben

10.6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Die Bezeichnung der Bestandteile erfolgt gemäß § 10 Absatz 6 Nummer 1 AMG.]

10.6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

10.6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt .../Jahre/Monate/.

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

10.6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel nicht über 25 °C Inhalt und vor Licht und Feuchtigkeit lagern.

10.6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10.6.6 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.“

43. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 144 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren.

2 Darreichungsform

Zäpfchen

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil

Paracetamol 250,0 mg

Sonstige Bestandteile

Hartfett 840,6 mg

Entölte Phospholipide

aus Sojabohnen 9,4 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Hartfett wird geschmolzen. Unter Rühren und Einsatz eines Homogenisators werden Paracetamol und die entölte Phospholipide aus Sojabohnen zugegeben. Die Schmelze wird dann auf die Ausgießtemperatur von ca. 37 °C abgekühlt und mit Hilfe einer Dosierpumpe in die Zäpfchenform ausgegossen. Nach ihrer Erstarrung werden die Zäpfchen eingesiegelt und in die vorgesehenen Behältnisse nach Abschnitt 7 abgefüllt.

5 Inprozesskontrollen

5.1 Überprüfung der Gießmasse

Aussehen:

Homogene, weiße bis schwach gelbliche Masse

Homogenität:

Frei von Kristallnestern und sonstigen sichtbaren Einschlüssen (0,5 g Masse werden zwischen zwei Glasplättchen gepresst und untersucht).

5.2 Überprüfung der Zäpfchen

Aussehen:

Weiß bis schwach gelbliche, torpedoförmige Zäpfchen ohne Bruchstellen oder Risse.

Durchschnittsmasse: 1 100 mg ± 2 %

Gleichförmigkeit der Masse: Entspr. AB 2.9.5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Paracetamol

Kerngrößenverteilung: mind. 90 % < 100 µm

6.1.2 Hartfett

Hydroxylzahl: < 15

6.1.3 Sojalecithin

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis schwach gelbliche, torpedoförmige Zäpfchen ohne Bruchstellen oder Risse, die den Anforderungen der Monographie Zubereitungen zur rektalen Anwendung der jeweils gültigen Ausgabe des Arzneibuches entsprechen.

6.2.2 Gleichförmigkeit der Masse (AB 2.9.5)

Entsprechend der Forderung des AB.

6.2.3 Zerfallszeit (AB 2.9.2): ≤ 30 min.

6.2.4 Prüfsubstanz

20 Zäpfchen, aus denen durch Wiegen die Durchschnittsmasse bestimmt wurde, werden gefroren und dann unter Zuhilfenahme eines Hammers möglichst gleichmäßig zerkleinert.

6.2.5 Prüfung auf Identität

Die unter Gehaltsbestimmung (siehe Abschnitt 6.2.7) erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet. Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und ungefähre Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung.

6.2.6 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: Höchstens 0,1 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Paracetamol.

Unbekannte Nebenprodukte: Einzelnen höchstens 0,5 Prozent, gesamt höchstens 1,0 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Paracetamol.

Nebenprodukte insgesamt: Höchstens 1,0 Prozent.

Bestimmung

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29).

Untersuchungslösung:

Ca. 0,385 g Prüfsubstanz, genau gewogen, werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 50,0 ml einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml Wasser R, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, versetzt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 70 °C unter kräftigem Umschwenken 10 min lang bis zur Schmelze der Prüfsubstanz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Zäpfchengrundlage für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz unter Druck durch ein Cellulosenitrat-Filter (Porenweite 3 µm) filtriert. Das Filtrat dient als Untersuchungslösung.

Referenzlösung

Ca. 0,036 g eines als Standard geeigneten 4-Aminophenols, genau gewogen, werden in einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml Wasser R, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, zu 200,0 ml gelöst (Lösung A). 10,0 ml dieser Lösung A werden mit dem gleichen Lösungsmittel zu 20,0 ml verdünnt (Lösung B). 1,0 ml Lösung B wird mit 0,65 g Hartfett (Matrix-Komponente) versetzt und in einem Erlenmeyer-Kolben mit dem Lösungsmittel zu 50,0 ml verdünnt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 70 °C unter kräftigem Umschwenken 10 min lang bis zur Schmelze des Hartfetts erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Matrix für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz unter Druck durch ein Cellulosenitrat-Filter (Porenweite 3 µm) filtriert. Das Filtrat dient als Referenzlösung.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm),
- einer Mischung aus 95 Volumenteilen einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, und 5 Volumenteilen Methanol R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1,2 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 271 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 50 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3 Mal getrennt eingespritzt und die Chromatogramme 30 min lang aufgezeichnet.

Die Flächenwerte des 4-Aminophenol-Peaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an 4-Aminophenol nach der Methode des externen Standards berechnet. Im Fall der unbekannt Nebenprodukte werden alle Peaks mit einem Signal-Rausch-Verhältnis > 3:1 im Chromatogramm der Untersuchungslösung gemittelt.

Prozentgehalt an 4-Aminophenol, bezogen auf den deklarierten Prozentgehalt an Paracetamol:

$$X = \frac{F_U \cdot C_R \cdot 100 \cdot G_R}{F_R \cdot C_U}$$

C_R = Konzentration des 4-Aminophenols in der Referenzlösung (mg/ml)

C_U = Konzentration des Paracetamols in der Untersuchungslösung (mg/ml)

F_R = Peak-Fläche des 4-Aminophenols im Chromatogramm der Referenzlösung

F_U = Peak-Fläche des 4-Aminophenols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards.

Prozentgehalt an unbekannt Nebenprodukten, bezogen auf den deklarierten Prozentgehalt an Paracetamol:

$$X = \frac{F_U \cdot 100}{F_P}$$

F_P = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

F_U = Peak-Fläche des einzelnen unbekannt Nebenprodukts im Chromatogramm der Untersuchungslösung

6.2.7 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Paracetamol.

Bestimmung

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB. 2.2.29).

Untersuchungslösung

Ca. 1,1 g Prüfsubstanz, genau gewogen, werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 100,0 ml Methanol 50 % (V/V) versetzt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 60 °C unter kräftigem Umschwenken 15 min lang bis zur Schmelze der Prüfsubstanz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Zäpfchengrundlage für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz dann bei 4800 U/min 5 min lang zentrifugiert. Von dem klaren Zentrifugat werden 10,00 ml in einem 100-ml-Meßkolben bis zur Marke mit Methanol 50 % (V/V) aufgefüllt.

Referenzlösung

Ca. 0,05 g eines als Standard geeigneten Paracetamols, genau gewogen, werden in Methanol 50 % (V/V) zu 200,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5µm),
- einer Mischung aus 95,5 Volumenteilen Wasser R, das mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt wurde, und 4,5 Volumenteilen Methanol R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 3 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 249 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 10 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3 Mal getrennt eingespritzt und die Chromatogramme 5 min lang aufgezeichnet.

Die Flächenwerte des Hauptpeaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Paracetamol nach der Methode des externen Standards berechnet.

Prozentgehalt an Paracetamol, bezogen auf die deklarierte Menge:

$$X = \frac{F_U \cdot C_R \cdot 100 \cdot G_R}{F_R \cdot C_U}$$

C_R = Konzentration des Paracetamols in der Referenzlösung (mg/ml)

C_U = Konzentration des Paracetamols in der Untersuchungslösung (mg/ml)

F_R = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Referenzlösung

F_U = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards

6.2.8 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Streifenpackungen aus weißer, starrer PVC-Folie von 95–100 µm Dicke, beschichtet mit 27–40 µm Polyethylen niederer Dichte.

Die maximale Packungsgröße für apothekenpflichtige Packungen ist auf 12 Zäpfchen pro Packung begrenzt.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

3599.97.97

8.2 Art der Anwendung

Zum Einführen in den After.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Paracetamol 250 mg Zäpfchen

Zur Anwendung bei Kindern von 2 bis 8 Jahren

Wirkstoff: Paracetamol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, müssen Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was sind Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren und wofür werden sie angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren beachten?

9.3 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren anzuwenden?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was sind Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren und wofür werden sie angewendet?

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren sind ein schmerzstillendes, fiebersenkendes Arzneimittel (Analgetikum und Antipyretikum).

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren werden angewendet zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder Fieber.

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren beachten?

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren dürfen nicht angewendet werden,

– wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Paracetamol oder einem der sonstigen Bestandteile von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren sind.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren erforderlich.

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an

- wenn Sie chronisch alkoholkrank sind,
- wenn Sie an einer Beeinträchtigung der Leberfunktion leiden (Leberentzündung, Gilbert-Syndrom) bei vorgeschädigter Niere,
- bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- bei erblich bedingtem Mangel des Enzyms Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, der zu schwerer Blutarmut führen kann (Favismus),
- bei Hämolytischer Anämie (Blutarmut aufgrund eines Zerfalls der roten Blutkörperchen),
- bei einem Mangel des am Leberstoffwechsel beteiligten Eiweißes Glutathion (z. B. bei Mangelernährung, Alkoholmissbrauch oder Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können),
- bei einem Mangel von Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) z. B. durch geringe Trinkmenge, Durchfall oder Erbrechen,
- bei chronischer Mangelernährung,
- bei einem Körpergewicht unter 50 kg.
- bei höherem Lebensalter.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig angewendet werden, kein Paracetamol enthalten.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren nicht ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat längere Zeit oder in höheren Dosen anwenden.

Bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wechselwirkungen sind möglich mit

- Arzneimitteln gegen Gicht wie Probenecid: Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Dosis von Paracetamol Zäpfchen 250 mg verringert werden, da der Abbau von Paracetamol Zäpfchen 250 mg verlangsamt sein kann.
- Schlafmitteln wie Phenobarbital, Mitteln gegen Epilepsie wie Phenytoin, Carbamazepin, Mitteln gegen Tuberkulose (Rifampicin) und andere möglicherweise die Leber schädigenden Arzneimitteln. Unter Umständen kann es bei gleichzeitiger Einnahme mit Paracetamol Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren zu Leberschäden kommen. Mittel zur Senkung erhöhter Blutfettwerte (Cholestyramin) können die Aufnahme und damit die Wirksamkeit von Paracetamol verringern.
- Arzneimitteln bei HIV-Infektionen (Zidovudin): Die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) wird verstärkt. Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.
- Es besteht das Risiko einer Blut- und Flüssigkeitsanomalie (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftritt, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, insbesondere bei bestimmten Risikopatientengruppen, z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, vor allem wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet

werden. Die metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke ist eine schwere Erkrankung, die dringend behandelt werden muss. Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird Ihr Arzt Ihre Werte genau überwachen.

- Die wiederholte Einnahme 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.

Auswirkungen der Einnahme von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren auf Laboruntersuchungen

Die Harnsäurebestimmung, sowie die Blutzuckerbestimmung können beeinflusst werden.

Bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren dürfen nicht zusammen mit Alkohol angewendet oder verabreicht werden.

Schwangerschaft

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Falls erforderlich, kann „Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren“ während der Schwangerschaft angewendet werden. Sie sollten die geringstmögliche Dosis anwenden, mit der Ihre Schmerzen und/oder Ihr Fieber gelindert werden, und Sie sollten das Arzneimittel für den kürzest möglichen Zeitraum anwenden.

Sie sollten „Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren“ während der Schwangerschaft daher nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln einnehmen, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Paracetamol Zäpfchen 250 mg

9.3 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren anzuwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Dosierung	Körpergewicht kg (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)	Maximale Tagesdosis (24 St.) in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)
250 mg	13 bis 16 kg (2 bis 4 Jahre)	1 Zäpfchen (250 mg Paracetamol)	3 Zäpfchen (750 mg Paracetamol)
	17 bis 25 kg (4 bis 8 Jahre)	1 Zäpfchen (250 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (1 000 mg Paracetamol)

Art der Anwendung

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in warmes Wasser tauchen.

Dauer der Anwendung

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage an.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen und leichte Einschränkung der Nierenfunktion

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.

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.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- Chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- Chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren angewendet oder zugeführt haben, als Sie sollten

Die tägliche Gesamtdosis an Paracetamol darf für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bzw. ab 43 kg Körpergewicht 4 000 mg Paracetamol täglich und für Kinder 60 mg pro kg Körpergewicht und Tag nicht übersteigen.

Bei einer Überdosierung treten im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden Beschwerden auf, die Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe und Bauchschmerzen umfassen.

Wenn eine größere Menge Paracetamol Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren angewendet wurde als empfohlen, rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe.

Wenn Sie die Anwendung von Paracetamol Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel können Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde von einem leichten Anstieg bestimmter Leberenzyme (Serumtransaminasen) berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten kann es zu allergischen Reaktionen in Form von einfachem Hautausschlag oder Nesselausschlag bis hin zu einer Schockreaktion kommen.

Im Falle einer allergischen Schockreaktion rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe.

Ebenfalls sehr selten ist bei empfindlichen Personen eine Verengung der Atemwege (Analgetika-Asthma) ausgelöst worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten wurde über Veränderungen des Blutbildes berichtet wie eine verringerte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder eine starke Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Agranulozytose).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Fälle von schweren Hautreaktionen (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes Pustulöses Exanthem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr seltene Fälle von Blut- und Flüssigkeitsanomalien (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftreten, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 9.2.).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Etikett/Umkarton/Behältnis] nach <Verwendbar bis> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

<Besondere Lagerungshinweise>

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C und vor Licht geschützt lagern.

<Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung>

Sie dürfen "Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren " nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: [Beschreibung der Anzeichen von Nichtverwendbarkeit].

9.6 Weitere Informationen

Was Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren enthalten

Der Wirkstoff ist Paracetamol.

1 Zäpfchen enthält 250 mg Paracetamol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Hartfett, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

<Angabe: Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des pharmazeutischen Unternehmers]

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des Herstellers, kann entfallen, wenn mit PU identisch]

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren ist in Packungen mit [xx] Zäpfchen erhältlich.
Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Bezeichnung des Arzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren

10.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält 250 mg Paracetamol.

Hartfett, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

10.3 Darreichungsform

Zäpfchen

Weiß, bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen von einheitlicher Struktur an der Oberfläche und im Längsschnitt.

10.4 Klinische Angaben

10.4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder von Fieber.

10.4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol pro Körpergewicht als Einzeldosis, bis 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Allgemeines Dosierungsschema für Paracetamol:

Dosierung	Körpergewicht kg (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)	Maximale Tagesdosis (24 Stunden) in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)
250 mg	13 bis 16 kg (2 bis 4 Jahre)	1 Zäpfchen (250 mg Paracetamol)	3 Zäpfchen (750 mg Paracetamol)
	17 bis 25 kg (4 bis 8 Jahre)	1 Zäpfchen (250 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (1 000 mg Paracetamol)

Art und Dauer der Anwendung:

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit eventuell Zäpfchen in der Hand erwärmen oder kurz in warmes Wasser tauchen.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

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

Ohne ärztliche Anwendung ist eine tägliche Dosis von 2 g nicht zu überschreiten.

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.

Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber-/Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- Chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- Chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 2 bis 8 Jahren bei Kindern unter 2 Jahren bzw. unter 13 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

10.4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile [oder Bezeichnung der herstellungsbedingten Verunreinigung(en)].

10.4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz,
- chronischer Alkoholmissbrauch,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 10.4.2),

- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus),
- hämolytischer Anämie,
- Glutathion Mangel,
- Dehydratation,
- chronische Mangelernährung,
- Körpergewicht unter 50 kg,
- ältere Patienten.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit 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.

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 Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

10.4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- 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 10.4.9).
- 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.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 10.4.4).
- Die wiederholte Einnahme 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.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

10.4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildung 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.

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.

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

Es sind keine negativen Auswirkungen zu erwarten.

10.4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes 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 (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akute generalisiertes Pustulöses Exanthem).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 10.4.4.).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.4.9 Überdosierung

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.

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.

10.5 Pharmakologische Eigenschaften

10.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide

ATC-Code: N02BE01

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.

10.5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 Prozent resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

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 Prozent der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 Prozent) und Sulfatkonjugate (20 bis 30 Prozent) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 Prozent 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 schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

10.5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

In früheren 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.

10.6 Pharmazeutische Angaben

10.6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Die Bezeichnung der Bestandteile erfolgt gemäß § 10 Absatz 6 Nummer 1 AMG.]

10.6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

10.6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt .../Jahre/Monate/.

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

10.6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel nicht über 25°C und vor Licht geschützt lagern.

10.6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10.6.6 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.“

44. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 145 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene

2 Darreichungsform

Zäpfchen

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil

Paracetamol 500,0 mg

Sonstige Bestandteile

Hartfett 1581,1 mg

Entölte Phospholipide

aus Sojabohnen 18,9 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Hartfett wird geschmolzen. Unter Rühren und Einsatz eines Homogenisators werden Paracetamol und die entölte Phospholipide aus Sojabohnen zugegeben. Die Schmelze wird dann auf die Ausgießtemperatur von ca. 37 °C abgekühlt und mit Hilfe einer Dosierpumpe in die Zäpfchenform ausgegossen. Nach ihrer Erstarrung werden die Zäpfchen eingesiegelt und in die vorgesehenen Behältnisse nach Abschnitt 7 abgefüllt.

5 Inprozesskontrollen

5.1 Überprüfung der Gießmasse:

Aussehen:

Homogene, weiße bis schwach gelbliche Masse.

Homogenität:

Frei von Kristallnestern und sonstigen sichtbaren Einschlüssen (0,5 g Masse werden zwischen zwei Glasplättchen gepresst und untersucht).

5.2 Überprüfung der Zäpfchen:

Aussehen:

Weiß bis schwach gelbliche, torpedoförmige Zäpfchen ohne Bruchstellen oder Risse.

Durchschnittsmasse: 2100 mg ± 2 %

Gleichförmigkeit der Masse: Entspr. AB 2.9.5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Paracetamol

Kerngrößenverteilung: mind. 90 % < 100 µm

6.1.2 Hartfett

Hydroxylzahl: < 15

6.1.3 Sojalecithin

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis schwach gelbliche, torpedoförmige Zäpfchen ohne Bruchstellen oder Risse, die den Anforderungen der Monographie Zubereitungen zur rektalen Anwendung der jeweils gültigen Ausgabe des Arzneibuches entsprechen.

6.2.2 Gleichförmigkeit der Masse (AB 2.9.5)

Entsprechend der Forderung des AB.

6.2.3 Zerfallszeit (AB 2.9.2): ≤ 30 min.

6.2.4 Prüfsubstanz

20 Zäpfchen, aus denen durch Wiegen die Durchschnittsmasse bestimmt wurde, werden gefroren und dann unter Zuhilfenahme eines Hammers möglichst gleichmäßig zerkleinert.

6.2.5 Prüfung auf Identität

Die unter Gehaltsbestimmung (siehe Abschnitt 6.2.7) erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet. Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und ungefähre Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung.

6.2.6 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: Höchstens 0,1 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Paracetamol.

Unbekannte Nebenprodukte: Einzelnen höchstens 0,5 Prozent, gesamt höchstens 1,0 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Paracetamol.

Nebenprodukte insgesamt: Höchstens 1,0 Prozent.

Bestimmung:

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29).

Untersuchungslösung:

Ca. 0,367 g Prüfsubstanz, genau gewogen, werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 50,0 ml einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml Wasser R, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, versetzt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 70 °C unter kräftigem Umschwenken 10 min lang bis zur Schmelze der Prüfsubstanz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Zäpfchengrundlage für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz unter Druck durch ein Cellulosenitrat-Filter (Porenweite 3 µm) filtriert. Das Filtrat dient als Untersuchungslösung.

Referenzlösung:

Ca. 0,036 g eines als Standard geeigneten 4-Aminophenols, genau gewogen, werden in einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml Wasser R, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, zu 200,0 ml gelöst (Lösung A). 10,0 ml dieser Lösung A werden mit dem gleichen Lösungsmittel zu 20,0 ml verdünnt (Lösung B). 1,0 ml Lösung B wird mit 0,65 g Hartfett (Matrix-Komponente) versetzt und in einem Erlenmeyer-Kolben mit dem Lösungsmittel zu 50,0 ml verdünnt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 70 °C unter kräftigem Umschwenken 10 min lang bis zur Schmelze des Hartfetts erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Matrix für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz unter Druck durch ein Cellulosenitrat-Filter (Porenweite 3 µm) filtriert. Das Filtrat dient als Referenzlösung.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm),
- einer Mischung aus 95 Volumenteilen einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, und 5 Volumenteilen Methanol R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1,2 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 271 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 50 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3 Mal getrennt eingespritzt und die Chromatogramme 30 min lang aufgezeichnet.

Die Flächenwerte des 4-Aminophenol-Peaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an 4-Aminophenol nach der Methode des externen Standards berechnet. Im Fall der unbekannt Nebenprodukte werden alle Peaks mit einem Signal-Rausch-Verhältnis > 3:1 im Chromatogramm der Untersuchungslösung gemittelt.

Prozentgehalt an 4-Aminophenol, bezogen auf den deklarierten Prozentgehalt an Paracetamol:

$$X = \frac{F_U \cdot C_R \cdot 100 \cdot G_R}{F_R \cdot C_U}$$

C_R = Konzentration des 4-Aminophenols in der Referenzlösung (mg/ml)

C_U = Konzentration des Paracetamols in der Untersuchungslösung (mg/ml)

F_R = Peak-Fläche des 4-Aminophenols im Chromatogramm der Referenzlösung

F_U = Peak-Fläche des 4-Aminophenols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards.

Prozentgehalt an unbekannt Nebenprodukten, bezogen auf den deklarierten Prozentgehalt an Paracetamol:

$$X = \frac{F_U \cdot 100}{F_P}$$

F_P = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_U = Peak-Fläche des einzelnen unbekannt Nebenprodukts im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

6.2.7 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Paracetamol.

Bestimmung:

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29).

Untersuchungslösung:

Ca. 1,05 g Prüfsubstanz, genau gewogen, werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 100,0 ml Methanol 50 % (V/V) versetzt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 60 °C unter kräftigem Umschwenken 15 min lang bis zur Schmelze der Prüfsubstanz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Zäpfchengrundlage für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz dann bei 4800 U/min 5 min lang zentrifugiert. Von dem klaren Zentrifugat werden 10,00 ml in einem 100-ml-Meßkolben bis zur Marke mit Methanol 50 % (V/V) aufgefüllt.

Referenzlösung:

Ca. 0,05 g eines als Standard geeigneten Paracetamols, genau gewogen, werden in Methanol 50 % (V/V) zu 200,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5µm),
- einer Mischung aus 95,5 Volumenteilen Wasser R, das mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt wurde, und 4,5 Volumenteilen Methanol R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 3 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 249 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 10 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3 Mal getrennt eingespritzt und die Chromatogramme 5 min lang aufgezeichnet.

Die Flächenwerte des Hauptpeaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Paracetamol nach der Methode des externen Standards berechnet.

Prozentgehalt an Paracetamol, bezogen auf die deklarierte Menge:

$$X = \frac{F_U \cdot C_R \cdot 100 \cdot G_R}{F_R \cdot C_U}$$

C_R = Konzentration des Paracetamols in der Referenzlösung (mg/ml)

C_U = Konzentration des Paracetamols in der Untersuchungslösung (mg/ml).

F_R = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Referenzlösung

F_U = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards.

6.2.8 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Streifenpackungen aus weißer, starrer PVC-Folie von 95–100 µm Dicke, beschichtet mit 27–40 µm Polyethylen niedriger Dichte.

Die maximale Packungsgröße für apothekenpflichtige Packungen ist auf 24 Zäpfchen pro Packung begrenzt.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

3599.99.97

8.2 Art der Anwendung

Zum Einführen in den After.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene.

Zur Anwendung bei Säuglingen und Kindern.

Wirkstoff: Paracetamol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

9.1 Was sind Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene und wofür werden sie angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene beachten?

9.3 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene anzuwenden?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was sind Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene und wofür werden sie angewendet?

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene sind ein schmerzstillendes, fiebersenkendes Arzneimittel (Analgetikum und Antipyretikum).

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene werden angewendet zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder Fieber.

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene beachten?

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene dürfen nicht angewendet werden, wenn Sie/Ihr Kind überempfindlich (allergisch) gegenüber Paracetamol oder einem der sonstigen Bestandteile von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene sind.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene erforderlich

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an

- wenn Sie chronisch alkoholkrank sind,
- wenn Sie an einer Beeinträchtigung der Leberfunktion leiden (Leberentzündung, Gilbert-Syndrom),
- bei vorgeschädigter Niere,
- bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- bei erblich bedingtem Mangel des Enzyms Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, der zu schwerer Blutarmut führen kann (Favismus),
- bei Hämolytischer Anämie (Blutarmut aufgrund eines Zerfalls der roten Blutkörperchen),
- bei einem Mangel des am Leberstoffwechsel beteiligten Eiweißes Glutathion (z. B. bei Mangelernährung, Alkoholmissbrauch oder Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können),
- bei einem Mangel von Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) z. B. durch geringe Trinkmenge, Durchfall oder Erbrechen,
- bei chronischer Mangelernährung,
- bei einem Körpergewicht unter 50 kg,
- bei höherem Lebensalter.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig angewendet werden, kein Paracetamol enthalten.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 Schmerzmitteln 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 soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene sollten nicht ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat längere Zeit oder in höheren Dosen angewendet werden.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

Bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wechselwirkungen sind möglich mit

- Arzneimitteln gegen Gicht wie Probenecid: Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Dosis von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene verringert werden, da der Abbau von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene verlangsamt sein kann,
- Schlafmitteln wie Phenobarbital, Mitteln gegen Epilepsie wie Phenytoin, Carbamazepin, Mitteln gegen Tuberkulose (Rifampicin), andere möglicherweise die Leber schädigenden Arzneimitteln. Unter Umständen kann es bei gleichzeitiger Einnahme mit Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene zu Leberschäden kommen.

Mittel zur Senkung erhöhter Blutfettwerte (Cholestyramin) können die Aufnahme und damit die Wirksamkeit von Paracetamol verringern.

Arzneimitteln bei HIV-Infektionen (Zidovudin): Die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) wird verstärkt. Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.

Es besteht das Risiko einer Blut- und Flüssigkeitsanomalie (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftritt, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, insbesondere bei bestimmten Risikopatientengruppen, z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, vor allem wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden.

Die metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke ist eine schwere Erkrankung, die dringend behandelt werden muss. Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird Ihr Arzt Ihre Werte genau überwachen.

Die wiederholte Einnahme 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.

Auswirkungen der Einnahme von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene auf Laboruntersuchungen

Die Harnsäurebestimmung, sowie die Blutzuckerbestimmung können beeinflusst werden.

Bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene dürfen nicht zusammen mit Alkohol angewendet oder verabreicht werden.

Schwangerschaft

Falls erforderlich, kann „Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene“ während der Schwangerschaft angewendet werden. Sie sollten die geringstmögliche Dosis anwenden, mit der Ihre Schmerzen und/oder Ihr Fieber gelindert werden, und Sie sollten das Arzneimittel für den kürzest möglichen Zeitraum anwenden.

Sie sollten „Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene“ während der Schwangerschaft daher nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln einnehmen, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Wenden Sie sich vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt, Apotheker oder Hebamme um Rat. Ebenfalls wenn die Schmerzen und/oder das Fieber durch „Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene“ nicht gelindert werden oder Sie „Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene“ häufiger einnehmen müssen.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene

[soweit für die zweckgemäße Anwendung erforderlich entsprechend der Excipients-Guideline resp. „Besonderheitenliste“]

9.3 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene anzuwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Dosierung	Körpergewicht kg (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)	Maximale Tagesdosis (24 Stunden) in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)
500 mg	26 bis 32 kg (8 bis 11 Jahre)	1 Zäpfchen (500 mg Paracetamol)	3 Zäpfchen (1 500 mg Paracetamol)
	33 bis 43 kg (11 bis 12 Jahre)	1 Zäpfchen (500 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (2 000 mg Paracetamol)
	Ab 43 kg Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene	1–2 Zäpfchen (500 bis 1 000 mg Paracetamol)	8 Zäpfchen (4 000 mg Paracetamol)

Art der Anwendung

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in warmes Wasser tauchen.

Dauer der Anwendung

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage an.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen und leichte Einschränkung der Nierenfunktion

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.

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.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene bei Kindern unter 8 Jahren wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene angewendet oder zugeführt haben, als Sie sollten:

Die Gesamtdosis an Paracetamol darf für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 4 000 mg Paracetamol täglich und für Kinder 60 mg/kg/Tag nicht übersteigen.

Bei einer Überdosierung treten im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden Beschwerden auf, die Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe und Bauchschmerzen umfassen.

Wenn eine größere Menge Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene angewendet wurde als empfohlen, rufen Sie den nächst erreichbarem Arzt zu Hilfe!

Wenn Sie die Anwendung von Paracetamol Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene vergessen haben.

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde von einem leichten Anstieg bestimmter Leberenzyme (Serumtransaminasen) berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten kann es zu allergischen Reaktionen in Form von einfachem Hautausschlag oder Nesselausschlag bis hin zu einer Schockreaktion kommen.

Im Falle einer allergischen Schockreaktion rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe.

Ebenfalls sehr selten ist bei empfindlichen Personen eine Verengung der Atemwege (Analgetika-Asthma) ausgelöst worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten wurde über Veränderungen des Blutbildes berichtet wie eine verringerte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder eine starke Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Agranulozytose).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Fälle von schweren Hautreaktionen (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes Pustulöses Exanthem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr seltene Fälle von Blut- und Flüssigkeitsanomalien (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftreten, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 2).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Etikett/Umkarton/Behältnis] nach <Verwendbar bis> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

<Besondere Lagerungshinweise>

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C und vor Licht geschützt lagern.

<Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung>

<Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: [Beschreibung der Anzeichen von Nichtverwendbarkeit]>

9.6 Weitere Informationen

Was Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene enthält

Der Wirkstoff ist Paracetamol.

1 Zäpfchen enthält 500 mg Paracetamol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Hartfett, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

<Angabe: Pharmazeutischer Unternehmer <und Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des pharmazeutischen Unternehmers]

<Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des Herstellers, kann entfallen, wenn mit PU identisch]

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene ist in Packungen mit [xx] Zäpfchen erhältlich.

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Bezeichnung des Arzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene

10.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält 500 mg Paracetamol.

Hartfett, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

10.3 Darreichungsform

Zäpfchen

Weiß, bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen von einheitlicher Struktur an der Oberfläche und im Längsschnitt.

10.4 Klinische Angaben

10.4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder von Fieber.

10.4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol pro Körpergewicht als Einzeldosis, bis 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Allgemeines Dosierungsschema für Paracetamol:

Dosierung	Körpergewicht kg (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)	Maximale Tagesdosis (24 Stunden) in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)
500 mg	26 bis 32 kg (8 bis 11 Jahre)	1 Zäpfchen (500 mg Paracetamol)	3 Zäpfchen (1 500 mg Paracetamol)
	33 bis 43 kg (11 bis 12 Jahre)	1 Zäpfchen (500 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (2 000 mg Paracetamol)
	Ab 43 kg Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene	1–2 Zäpfchen (500 bis 1 000 mg Paracetamol)	8 Zäpfchen (4 000 mg Paracetamol)

Art und Dauer der Anwendung:

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit eventuell Zäpfchen in der Hand erwärmen oder kurz in warmes Wasser tauchen

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.

Wenn eine Dosierung von 500 mg möglich ist:

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

Erwachsene:

glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10–50 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber-/Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg
- Chronischem Alkoholismus
- Wasserentzug
- Chronischer Unterernährung

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 8 bis 12 Jahren und Erwachsene bei Kindern 8 Jahren bzw. unter 26 kg wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

10.4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile.

10.4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- hepatozelluläre Insuffizienz,
- chronischer Alkoholmissbrauch,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 10.4.2)),
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus),
- Hämolytischer Anämie,
- Glutathion Mangel,
- Dehydratation,
- chronische Mangelernährung,
- Körpergewicht unter 50 kg,
- ältere Patienten.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit 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.

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 Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

10.4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- 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 10.4.9).
- 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.
- 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.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 10.4.4).
- Die wiederholte Einnahme 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.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

10.4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildung 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.

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.

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

Es sind keine negativen Auswirkungen zu erwarten.

10.4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes 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 (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akute generalisiertes Pustulöses Exanthem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 10.4.4.)

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.4.9 Überdosierung

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.

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.

10.5 Pharmakologische Eigenschaften

10.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide

ATC-Code: N02BE01

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.

10.5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 Prozent resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

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 Prozent der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 Prozent) und Sulphatkonjugate (20 bis 30 Prozent) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 Prozent 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 schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

10.5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

In früheren 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.

10.6 Pharmazeutische Angaben

10.6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Die Bezeichnung der Bestandteile erfolgt gemäß § 10 Absatz 6 Nummer 1 AMG.]

10.6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

10.6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt .../Jahre/Monate/.

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

10.6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel nicht über 25°C und vor Licht geschützt lagern.

10.6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen. Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10.6.6 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.“

45. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 146 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

2 Darreichungsform

Zäpfchen.

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil

Paracetamol 1 000,0 mg

Sonstige Bestandteile

Hartfett 1 234,3 mg

Entölte Phospholipide
aus Sojabohnen 15,7 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Hartfett wird geschmolzen. Unter Rühren und Einsatz eines Homogenisators werden Paracetamol und die entölte Phospholipide aus Sojabohnen zugegeben. Die Schmelze wird dann auf die Ausgießtemperatur von ca. 37 °C abgekühlt und mit Hilfe einer Dosierpumpe in die Zäpfchenform ausgegossen. Nach ihrer Erstarrung werden die Zäpfchen eingesiegelt und in die vorgesehenen Behältnisse nach Abschnitt 7 abgefüllt.

5 Inprozesskontrollen

5.1 Überprüfung der Gießmasse:

Aussehen:

Homogene, weiße bis schwach gelbliche Masse

Homogenität:

Frei von Kristallnestern und sonstigen sichtbaren Einschlüssen (0,5 g Masse werden zwischen zwei Glasplättchen gepresst und untersucht).

5.2 Überprüfung der Zäpfchen:

Aussehen:

Weiß bis schwach gelbliche, torpedoförmige Zäpfchen ohne Bruchstellen oder Risse.

Durchschnittsmasse: 2 250 mg ± 2 %

Gleichförmigkeit der Masse: Entspr. AB 2.9.5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Paracetamol

Kerngrößenverteilung: mind. 90 % < 100 µm

6.1.2 Hartfett

Hydroxylzahl: < 15

6.1.3 Sojalecithin

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis schwach gelbliche, torpedoförmige Zäpfchen ohne Bruchstellen oder Risse, die den Anforderungen der Monographie Zubereitungen zur rektalen Anwendung der jeweils gültigen Ausgabe des Arzneibuches entsprechen.

6.2.2 Gleichförmigkeit der Masse (AB 2.9.5)

Entsprechend der Forderung des AB.

6.2.3 Zerfallszeit (AB 2.9.2): ≤ 30 min.

6.2.4 Prüfsubstanz

20 Zäpfchen, aus denen durch Wiegen die Durchschnittsmasse bestimmt wurde, werden gefroren und dann unter Zuhilfenahme eines Hammers möglichst gleichmäßig zerkleinert.

6.2.5 Prüfung auf Identität

Die unter Gehaltsbestimmung (siehe Abschnitt 6.2.7) erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet. Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und ungefähre Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung.

6.2.6 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: Höchstens 0,1 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Paracetamol.

Unbekannte Nebenprodukte: Einzelnen höchstens 0,5 Prozent, gesamt höchstens 1,0 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Paracetamol.

Nebenprodukte insgesamt: Höchstens 1,0 Prozent.

Bestimmung:

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29).

Untersuchungslösung:

Ca. 0,197 g Prüfsubstanz, genau gewogen, werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 50,0 ml einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml Wasser R, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, versetzt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 70 °C unter kräftigem Umschwenken 10 min lang bis zur Schmelze der Prüfsubstanz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Zäpfchengrundlage für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz unter Druck durch ein Cellulosenitrat-Filter (Porenweite 3 µm) filtriert. Das Filtrat dient als Untersuchungslösung.

Referenzlösung:

Ca. 0,036 g eines als Standard geeigneten 4-Amino-phenols, genau gewogen, werden in einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml Wasser R, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, zu 200,0 ml gelöst (Lösung A). 10,0 ml dieser Lösung A werden mit dem gleichen Lösungsmittel zu 20,0 ml verdünnt (Lösung B). 1,0 ml Lösung B wird mit 0,65 g Hartfett (Matrix-Komponente) versetzt und in einem Erlenmeyer-Kolben mit dem Lösungsmittel zu 50,0 ml verdünnt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 70 °C unter kräftigem Umschwenken 10 min lang bis zur Schmelze des Hartfetts erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Matrix für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz unter Druck durch ein Cellulosenitrat-Filter (Porenweite 3 µm) filtriert. Das Filtrat dient als Referenzlösung.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm),
- einer Mischung aus 95 Volumenteilen einer Lösung von 6,805 g Kaliummonohydrogenphosphat R und 2,203 g Natriumheptansulfonat R in 1 000 ml, mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt, und 5 Volumenteilen Methanol R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1,2 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 271 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 50 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3 Mal getrennt eingespritzt und die Chromatogramme 30 min lang aufgezeichnet.

Die Flächenwerte des 4-Aminophenol-Peaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an 4-Aminophenol nach der Methode des externen Standards berechnet. Im Fall der unbekannt Nebenprodukte werden alle Peaks mit einem Signal-Rausch-Verhältnis > 3:1 im Chromatogramm der Untersuchungslösung gemittelt.

Prozentgehalt an 4-Aminophenol, bezogen auf den deklarierten Prozentgehalt an Paracetamol:

$$X = \frac{F_U \cdot C_R \cdot 100 \cdot G_R}{F_R \cdot C_U}$$

C_R = Konzentration des 4-Aminophenols in der Referenzlösung (mg/ml)

C_U = Konzentration des Paracetamols in der Untersuchungslösung (mg/ml)

F_R = Peak-Fläche des 4-Aminophenols im Chromatogramm der Referenzlösung

F_U = Peak-Fläche des 4-Aminophenols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards.

Prozentgehalt an unbekannt Nebenprodukten, bezogen auf den deklarierten Prozentgehalt an Paracetamol:

$$X = \frac{F_U \cdot 100}{F_P}$$

F_P = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_U = Peak-Fläche des einzelnen unbekannt Nebenprodukts im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

6.2.7 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Paracetamol

Bestimmung:

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB. 2.2.29).

Untersuchungslösung:

Ca. 0,92 g Prüfsubstanz, genau gewogen, werden in einem Erlenmeyer-Kolben mit 100,0 ml Methanol 50 % (V/V) versetzt. Der Ansatz wird in einem Wasserbad von ca. 60 °C unter kräftigem Umschwenken 15 min lang bis zur Schmelze der Prüfsubstanz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Zäpfchengrundlage für ca. 30 min ausgefroren und der Ansatz dann bei 4800 U/min 5 min lang zentrifugiert. Von dem klaren Zentrifugat werden 6,00 ml in einem 100-ml-Meßkolben bis zur Marke mit Methanol 50 % (V/V) aufgefüllt.

Referenzlösung:

Ca. 0,05 g eines als Standard geeigneten Paracetamols, genau gewogen, werden in Methanol 50 % (V/V) zu 200,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5µm),
- einer Mischung aus 95,5 Volumenteilen Wasser R, das mit Phosphorsäure 85 % R auf pH 3,0 eingestellt wurde, und 4,5 Volumenteilen Methanol R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 3 ml je min,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 249 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Je 10 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden jeweils 3 Mal getrennt eingespritzt und die Chromatogramme 5 min lang aufgezeichnet.

Die Flächenwerte des Hauptpeaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Paracetamol nach der Methode des externen Standards berechnet.

Prozentgehalt an Paracetamol, bezogen auf die deklarierte Menge:

$$X = \frac{F_U \cdot C_R \cdot 100 \cdot G_R}{F_R \cdot C_U}$$

C_R = Konzentration des Paracetamols in der Referenzlösung (mg/ml)

C_U = Konzentration des Paracetamols in der Untersuchungslösung (mg/ml).

F_R = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Referenzlösung

F_U = Peak-Fläche des Paracetamols im Chromatogramm der Untersuchungslösung

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards.

6.2.8 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Streifenpackungen aus weißer, starrer PVC-Folie von 95–100 µm Dicke, beschichtet mit 27–40 µm Polyethylen niedriger Dichte.

Die maximale Packungsgröße für apothekenpflichtige Packungen ist auf 12 Zäpfchen pro Packung begrenzt.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

3599.98.97

8.2 Art der Anwendung

Zum Einführen in den After.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Zur Anwendung bei Jugendlichen ab 12 Jahren (ab 43 kg) und Erwachsenen.

Wirkstoff: Paracetamol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen. Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

9.1 Was sind Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene und wofür werden sie angewendet?

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene beachten?

9.3 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene anzuwenden?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene aufzubewahren?

9.6 Weitere Informationen

9.1 Was sind Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene und wofür werden sie angewendet?

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene sind ein schmerzstillendes, fiebersenkendes Arzneimittel (Analgetikum und Antipyretikum).

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene werden angewendet zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder Fieber.

9.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene beachten?

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene dürfen nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Paracetamol oder einem der sonstigen Bestandteile von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene sind.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene erforderlich

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an

- wenn Sie chronisch alkoholkrank sind,
- wenn Sie an einer Beeinträchtigung der Leberfunktion leiden (Leberentzündung, Gilbert-Syndrom),
- bei vorgeschädigter Niere,
- bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- bei erblich bedingtem Mangel des Enzyms Glucose-6-Phosphat- Dehydrogenase, der zu schwerer Blutarmut führen kann (Favismus),
- bei Hämolytischer Anämie (Blutarmut aufgrund eines Zerfalls der roten Blutkörperchen),
- bei einem Mangel des am Leberstoffwechsel beteiligten Eiweißes Glutathion (z. B. bei Mangelernährung, Alkoholmissbrauch oder Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können),
- bei einem Mangel von Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) z. B. durch geringe Trinkmenge, Durchfall oder Erbrechen,
- bei chronischer Mangelernährung,
- bei einem Körpergewicht unter 50 kg,
- bei höherem Lebensalter.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig angewendet werden, kein Paracetamol enthalten.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene nicht ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat längere Zeit oder in höheren Dosen anwenden.

Die einmalige Anwendung der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

Bei Anwenden von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wechselwirkungen sind möglich mit

- Arzneimitteln gegen Gicht wie Probenecid: Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Dosis von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene verringert werden, da der Abbau von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene verlangsamt sein kann.
- Schlafmitteln wie Phenobarbital, Mitteln gegen Epilepsie wie Phenytoin, Carbamazepin, Mitteln gegen Tuberkulose (Rifampicin) anderen möglicherweise die Leber schädigende Arzneimitteln. Unter Umständen kann es bei gleichzeitiger Einnahme mit Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene zu Leberschäden kommen.
- Mittel zur Senkung erhöhter Blutfettwerte (Cholestyramin) können die Aufnahme und damit die Wirksamkeit von Paracetamol verringern.
- Arzneimittel bei HIV-Infektionen (Zidovudin): Die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) wird verstärkt. Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.
- Es besteht das Risiko einer Blut- und Flüssigkeitsanomalie (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftritt, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, insbesondere bei bestimmten Risikopatientengruppen, z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, vor allem wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden. Die metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke ist eine schwere Erkrankung, die dringend behandelt werden muss. Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird Ihr Arzt Ihre Werte genau überwachen.
- Die wiederholte Einnahme 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.

Auswirkungen der Einnahme von Paracetamol Zäpfchen 1 000 mg auf Laboruntersuchungen

Die Harnsäurebestimmung, sowie die Blutzuckerbestimmung können beeinflusst werden.

Bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene dürfen nicht zusammen mit Alkohol angewendet oder verabreicht werden.

Schwangerschaft

Falls erforderlich, kann „Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene“ während der Schwangerschaft angewendet werden. Sie sollten die geringstmögliche Dosis anwenden, mit der Ihre Schmerzen und/oder Ihr Fieber gelindert werden, und Sie sollten das Arzneimittel für den kürzest möglichen Zeitraum anwenden.

Sie sollten „Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene“ während der Schwangerschaft daher nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln einnehmen, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Wenden Sie sich vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt, Apotheker oder Hebamme um Rat. Ebenfalls wenn die Schmerzen und/oder das Fieber durch „Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene“ nicht gelindert werden oder Sie „Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene“ häufiger einnehmen müssen.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

[soweit für die zweckgemäße Anwendung erforderlich entsprechend der Excipients-Guideline resp. „Besonderheitenliste“]

9.3 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene anzuwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Dosierung	Körpergewicht kg (Alter)	Einzeldosis Anzahl der Zäpfchen	Maximale Tagesdosis (24 Stunden) Anzahl der Zäpfchen
1 000 mg	Jugendliche ab 12 Jahren (ab 43 kg) und Erwachsene	1 Zäpfchen (1 000 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (4 000 mg Paracetamol)

Art der Anwendung

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in warmes Wasser tauchen.

Dauer der Anwendung

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage an.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen und leichte Einschränkung der Nierenfunktion

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.

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.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene bei Kindern unter 12 Jahren bzw. unter 43 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Patientengruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Patientengruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene angewendet oder zugeführt haben, als Sie sollten:

Die Gesamtdosis an Paracetamol für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bzw. ab 43 kg Körpergewicht 4 000 mg Paracetamol täglich und für Kinder 60 mg/kg/Tag nicht übersteigen.

Bei einer Überdosierung treten im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden Beschwerden auf, die Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe und Bauchschmerzen umfassen.

Wenn eine größere Menge Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene angewendet wurde als empfohlen, rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe!

Wenn Sie die Anwendung von Paracetamol Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene vergessen haben.

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde von einem leichten Anstieg bestimmter Leberenzyme (Serumtransaminasen) berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten kann es zu allergischen Reaktionen in Form von einfachem Hautausschlag oder Nesselausschlag bis hin zu einer Schockreaktion kommen.

Im Falle einer allergischen Schockreaktion rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe.

Ebenfalls sehr selten ist bei empfindlichen Personen eine Verengung der Atemwege (Analgetika-Asthma) ausgelöst worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten wurde über Veränderungen des Blutbildes berichtet wie eine verringerte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder eine starke Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Agranulozytose).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Fälle von schweren Hautreaktionen (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes Pustulöses Exanthem).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr seltene Fälle von Blut- und Flüssigkeitsanomalien (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftreten, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 9.2).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apo-theker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie sind Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Etikett/Umkarton/Behältnis] nach <Verwendbar bis> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

<Besondere Lagerungshinweise>

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C und vor Licht geschützt lagern.

<Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung>

<Sie dürfen „Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene“ nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: [Beschreibung der Anzeichen von Nichtverwendbarkeit]>

9.6 Weitere Informationen

Was Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene enthalten

Der Wirkstoff ist Paracetamol.

1 Zäpfchen enthält 1 000 mg Paracetamol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Hartfett, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer <und Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des pharmazeutischen Unternehmers]

<Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des Herstellers, kann entfallen, wenn mit PU identisch]

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene ist in Packungen mit [xx] Zäpfchen erhältlich.

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Bezeichnung des Arzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

10.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält 1 000 mg Paracetamol.

Hartfett, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

10.3 Darreichungsform

Zäpfchen

Weißer, bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen von einheitlicher Struktur an der Oberfläche und im Längsschnitt.

10.4 Klinische Angaben

10.4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder von Fieber.

10.4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert, in der Regel mit 10–15 mg Paracetamol pro Körpergewicht als Einzeldosis, bis 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Allgemeines Dosierungsschema für Paracetamol:

Dosierung	Körpergewicht kg (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)	Maximale Tagesdosis (24 Stunden) in Anzahl der Zäpfchen (entsprechende Paracetamoldosis)
1 000 mg	ab 43 kg Kinder und Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene	1 Zäpfchen (1 000 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (4 000 mg Paracetamol)

Art und Dauer der Anwendung:

Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit eventuell Zäpfchen in der Hand erwärmen oder kurz in warmes Wasser tauchen.

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.

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

Erwachsene:

glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10–50 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

Dieses Arzneimittel ist für Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geeignet, wenn eine reduzierte Dosis erforderlich ist. Geeignete Darreichungsformen sind verfügbar.

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.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg
- Chronischem Alkoholismus
- Wasserentzug
- Chronischer Unterernährung

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 000 mg für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Patientengruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Patientengruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

10.4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile.

10.4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz,
- chronischer Alkoholmissbrauch,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 10.4.2),
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- gleichzeitige Einnahme von Arzneimittel, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus),
- Hämolytische Anämie,
- Glutathion Mangel,
- Dehydratation,
- chronische Mangelernährung,
- Körpergewicht unter 50 kg,
- ältere Patienten.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit 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.

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 Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

10.4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- 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 10.4.9).
- 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.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 10.4.4).
- Die wiederholte Einnahme 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.
- Auswirkungen auf Laborwerte

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

10.4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildung 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.

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.

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

Es sind keine negativen Auswirkungen zu erwarten.

10.4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes 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 (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akute generalisiertes Pustulöses Exanthem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 10.4.4.)

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.4.9 Überdosierung

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.

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.

10.5 Pharmakologische Eigenschaften

10.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide

ATC-Code: N02BE01

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.

10.5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 Prozent resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

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 Prozent der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 Prozent) und Sulphatkonjugate (20 bis 30 Prozent) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 Prozent 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 schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

10.5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

In früheren 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.

10.6 Pharmazeutische Angaben

10.6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Die Bezeichnung der Bestandteile erfolgt gemäß § 10 Absatz 6 Nummer 1 AMG.]

10.6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

10.6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt .../Jahre/Monate/.

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

10.6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10.6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10.6.6 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.“

46. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 147 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Tabletten 500 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Tabletten mit oder ohne Bruchkerbe.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB V.5.4)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Paracetamol aufgelöst sein.

Prüfflüssigkeit: 900 ml Phosphat-Pufferlösung pH 5,8

Apparatur: Blattrührer

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min

Zeitdauer: 30 min

Bestimmungsmethode: UV-Vis-Spektroskopie (AB V.6.19).

Die Absorption der filtrierten und – wenn erforderlich – mit der Prüfflüssigkeit in geeigneter Weise verdünnten Untersuchungslösung wird im Maximum bei etwa 249 nm gegen die Prüfflüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit gemessen. Die Berechnung der Menge des gelösten Wirkstoffs erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung bekannten Gehalts eines als Standard geeigneten Paracetamols.

3.3 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent.

3.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Paracetamol.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.

3.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt mindestens 1 Jahr.

4 Behältnisse

Behältnisse aus Braunglas oder Verbundpackstoffen als geeignete kindergesicherte Verpackung.

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

3599.99.98

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweis:

Paracetamol-Tabletten 500 mg sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis eingenommen werden.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig. Die maximale Packungsgröße für apothekenpflichtige Packungen ist auf 20 Tabletten begrenzt.

Dicht verschlossen und vor Licht geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

Wirkstoff: Paracetamol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Paracetamol-Tabletten 500 mg jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

6.1 Was ist Paracetamol-Tabletten 500 mg und wofür wird es angewendet?

6.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg beachten?

6.3 Wie ist Paracetamol-Tabletten 500 mg einzunehmen?

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

6.5 Wie ist Paracetamol-Tabletten 500 mg aufzubewahren?

6.6 Weitere Informationen

6.1 Was ist Paracetamol-Tabletten 500 mg und wofür wird es angewendet?

Paracetamol-Tabletten 500 mg ist ein schmerzstillendes, fiebersenkendes Arzneimittel (Analgetika und Antipyretika).

Paracetamol-Tabletten 500 mg wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder von Fieber.

6.2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg beachten?

Paracetamol-Tabletten 500 mg dürfen nicht eingenommen werden,

- Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Paracetamol oder einem der sonstigen Bestandteile von Paracetamol-Tabletten 500 mg sind.

Besondere Vorsicht ist bei der Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg erforderlich

Nehmen Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein

- wenn Sie chronisch alkoholkrank sind,
- wenn Sie/Ihr Kind an einer Beeinträchtigung der Leberfunktion leiden (Leberentzündung, Gilbert-Syndrom),
- bei vorgeschädigter Niere,
- bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- bei erblich bedingtem Mangel des Enzyms Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, der zu schwerer Blutarmut führen kann (Favismus),
- bei hämolytischer Anämie (Blutarmut aufgrund eines Zerfalls der roten Blutkörperchen),
- bei einem Mangel des am Leberstoffwechsel beteiligten Eiweißes Glutathion (z. B. bei Mangelernährung, Alkoholmissbrauch oder Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können),
- bei einem Mangel von Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) z. B. durch geringe Trinkmenge, Durchfall oder Erbrechen,
- bei chronischer Mangelernährung,
- bei einem Körpergewicht unter 50 kg,
- bei höherem Lebensalter.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 3 Tagen keine Besserung eintritt, oder bei hohem Fieber müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig angewendet werden, kein Paracetamol enthalten.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 Schmerzmitteln 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 soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen. Paracetamol-Tabletten 500 mg nicht ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat längere Zeit oder in höheren Dosen einnehmen.

Bei Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg mit anderen Arzneimitteln:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wechselwirkungen sind möglich mit

- Arzneimitteln gegen Gicht wie Probenecid: Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Dosis von Paracetamol-Tabletten 500 mg verringert werden, da der Abbau von Paracetamol-Tabletten 500 mg verlangsamt sein kann.
- Schlafmitteln wie Phenobarbital, Schlafmitteln wie Phenobarbital, Mittel gegen Epilepsie wie Phenytoin, Carbamazepin, Mittel gegen Tuberkulose (Rifampicin), andere möglicherweise die Leber schädigende Arzneimitteln kann es unter Umständen bei gleichzeitiger Einnahme mit „Paracetamol-Tabletten 500 mg“ zu Leberschäden kommen Mittel zur Senkung erhöhter Blutfettwerte (Cholestyramin) können die Aufnahme und damit die Wirksamkeit von Paracetamol-Tabletten 500 mg verringern.
- Arzneimittel bei HIV-Infektionen (Zidovudin): Die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) wird verstärkt. Paracetamol-Tabletten 500 mg soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin eingenommen werden. Es besteht das Risiko einer Blut- und Flüssigkeitsanomalie (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftritt, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, insbesondere bei bestimmten Risikopatientengruppen, z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, vor allem wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden. Die metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke ist eine schwere Erkrankung, die dringend behandelt werden muss. Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird Ihr Arzt Ihre Werte genau überwachen.
- Die wiederholte Einnahme 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.
- Mittel gegen Übelkeit (Metoclopramid und Domperidon) können eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von „Paracetamol-Tabletten 500 mg“ bewirken.

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

Auswirkungen der Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg auf Laboruntersuchungen

Die Harnsäurebestimmung, sowie die Blutzuckerbestimmung können beeinflusst werden.

Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Paracetamol-Tabletten 500 mg dürfen nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden.

Schwangerschaft

Falls erforderlich, kann „Paracetamol-Tabletten 500 mg“ während der Schwangerschaft angewendet werden. Sie sollten die geringstmögliche Dosis anwenden, mit der Ihre Schmerzen und/oder Ihr Fieber gelindert werden, und Sie sollten das Arzneimittel für den kürzest möglichen Zeitraum anwenden.

Sie sollten „Paracetamol-Tabletten 500 mg“ während der Schwangerschaft daher nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln einnehmen, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Wenden Sie sich vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt, Apotheker oder Hebamme um Rat. Ebenfalls wenn die Schmerzen und/oder das Fieber durch „Paracetamol-Tabletten 500 mg“ nicht gelindert werden oder Sie „Paracetamol-Tabletten 500 mg“ häufiger einnehmen müssen.

Stillzeit

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paracetamol-Tabletten 500 mg haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

6.3 Wie ist Paracetamol 500 mg Tabletten einzunehmen?

Nehmen Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Für Paracetamol-Tabletten 500 mg, die teilbar sind:

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der Tabletten	max. Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
17 kg bis 25 kg Kinder: 4 bis 8 Jahre	½ Tablette (entsprechend 250 mg Paracetamol)	2 (4 x ½) Tabletten (entsprechend 1 000 mg Paracetamol)
26 kg bis 32 kg Kinder 8 bis 11 Jahre	½ Tablette (entsprechend 250 mg Paracetamol) andere Darreichungsformen sind für diese Patientengruppe unter Umständen vorteilhafter, da sie eine genauere Dosierung von maximal 400 mg Paracetamol ermöglichen	2 (4 x ½) Tabletten (entsprechend 1 000 mg Paracetamol) in Ausnahmefällen können bis zu 3 (6 x ½) Tabletten täglich, in einem Dosierungsintervall von mindestens 4 Stunden angewendet werden, das heißt, bis zu 1 500 mg Paracetamol täglich
33 kg bis 43 kg Kinder 11 bis 12 Jahre	1 Tablette (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 Tabletten (entsprechend 2 000 mg Paracetamol)
ab 43 kg Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene	1 bis 2 Tabletten (entsprechend 500–1 000 mg Paracetamol)	8 Tabletten (entsprechend 4 000 mg Paracetamol)

Für Paracetamol-Tabletten 500 mg, die nicht teilbar sind:

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der [Darreichungsform]	max. Tagesdosis in Anzahl der [Darreichungsform]
33 kg bis 43 kg Kinder und (Kinder 11 bis 12 Jahre)	1 Tablette (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 Tabletten (entsprechend 2 000 mg Paracetamol)
ab 43 kg Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene	1 bis 2 Tabletten (entsprechend 500 bis 1 000 mg Paracetamol)	8 Tabletten (entsprechend 4 000 mg Paracetamol)

Art der Anwendung:

Paracetamol-Tabletten 500 mg werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der Anwendung

Nehmen Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage ein.

Besondere Patientengruppen:

Leberfunktionsstörungen und leichte Einschränkung der Nierenfunktion

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.

Sofern nicht anders verordnet, wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion empfohlen. Der Abstand zwischen den einzelnen Dosen muss mindestens 6 Stunden betragen:

Siehe Tabelle:

Erwachsene:

glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10–50 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg 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.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche bzw. Erwachsene mit geringem Körpergewicht

Für Paracetamol-Tabletten 500 mg, die teilbar sind:

Eine Anwendung von Paracetamol-Tabletten 500 mg bei Kindern unter 4 Jahren bzw. unter 17 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Für Paracetamol-Tabletten 500 mg, die nicht teilbar sind:

Eine Anwendung von Paracetamol-Tabletten 500 mg bei Kindern unter 11 Jahren bzw. unter 33 kg wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge Paracetamol-Tabletten 500 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Die Gesamtdosis an Paracetamol darf für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bzw. ab 43 kg Körpergewicht 4 000 mg Paracetamol (entsprechend 8 Tabletten täglich) und für Kinder 60 mg/kg/Tag nicht übersteigen.

Bei einer Überdosierung treten im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden Beschwerden auf, die Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe und Bauchschmerzen umfassen.

Wenn eine größere Menge Paracetamol-Tabletten 500 mg eingenommen wurde als empfohlen, rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe!

Wenn Sie die Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel können Paracetamol-Tabletten 500 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde von einem leichten Anstieg bestimmter Leberenzyme (Serumtransaminasen) berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten kann es zu allergischen Reaktionen in Form von einfachem Hautausschlag oder Nesselausschlag bis hin zu einer Schockreaktion kommen.

Im Falle einer allergischen Schockreaktion rufen Sie den nächst erreichbaren Arzt zu Hilfe.

Ebenfalls sehr selten ist bei empfindlichen Personen eine Verengung der Atemwege (Analgetika-Asthma) ausgelöst worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten wurde über Veränderungen des Blutbildes berichtet wie eine verringerte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder eine starke Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Agranulozytose).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Fälle von schweren Hautreaktionen (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akutes generalisiertes Pustulöses Exanthem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr seltene Fälle von Blut- und Flüssigkeitsanomalien (metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke), die bei einem Anstieg der Plasmasäure auftreten, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 6.2).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apo-theker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.5 Wie ist Paracetamol-Tabletten 500 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Etikett/Umkarton/Behältnis] nach <Verwendbar bis> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

<Besondere Lagerungshinweise>

Dicht verschlossen und vor Licht geschützt lagern.

<Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung>

<Sie dürfen „Paracetamol-Tabletten 500 mg“ nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: [Beschreibung der Anzeichen von Nichtverwendbarkeit]>

6.6 Weitere Informationen

Was Paracetamol-Tabletten 500 mg enthalten

Der Wirkstoff ist Paracetamol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

[Angabe der sonstigen Bestandteile].

<Angabe: Pharmazeutischer Unternehmer <und Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des pharmazeutischen Unternehmers]

<Hersteller>

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse des Herstellers, kann entfallen, wenn mit PU identisch]

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Paracetamol-Tabletten 500 mg ist in Packungen mit [xx] Tabletten erhältlich.

Stand der Information: (Monat/Jahr).

7 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

7.1 Bezeichnung des Arzneimittels

Paracetamol-Tabletten 500 mg

7.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 500 mg Paracetamol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

7.3 Darreichungsform

Tabletten

Bei unteilbaren Tabletten:

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Bei teilbaren Tabletten:

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

7.4 Klinische Angaben

7.4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen [optional zu ergänzen: wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen] und/oder von Fieber.

7.4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Für Paracetamol-Tabletten 500 mg, die teilbar sind:

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der Tabletten	max. Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
17 kg bis 25 kg Kinder: 4 bis 8 Jahre	½ Tablette (entsprechend 250 mg Paracetamol)	2 (4 x ½) Tabletten (entsprechend 1 000 mg Paracetamol)
26 kg bis 32 kg Kinder 8 bis 11 Jahre	½ Tablette (entsprechend 250 mg Paracetamol) andere Darreichungsformen sind für diese Patientengruppe unter Umständen vorteilhafter, da sie eine genauere Dosierung von maximal 400 mg Paracetamol ermöglichen	2 (4 x ½) Tabletten (entsprechend 1 000 mg Paracetamol) in Ausnahmefällen können bis zu 3 (6 x ½) Tabletten täglich, in einem Dosierungsintervall von mindestens 4 Stunden angewendet werden, das heißt, bis zu 1 500 mg Paracetamol täglich
33 kg bis 43 kg Kinder 11 bis 12 Jahre	1 Tablette (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 Tabletten (entsprechend 2 000 mg Paracetamol)
ab 43 kg Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene	1 bis 2 Tabletten (entsprechend 500 bis 1 000 mg Paracetamol)	8 Tabletten (entsprechend 4 000 mg Paracetamol)

Für Paracetamol-Tabletten 500 mg, die nicht teilbar sind:

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der [Darreichungsform]	max. Tagesdosis in Anzahl der [Darreichungsform]
33 kg bis 43 kg Kinder und (Kinder 11 bis 12 Jahre)	1 Tablette (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 Tabletten (entsprechend 2 000 mg Paracetamol)
ab 43 kg Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene	1 bis 2 Tabletten (entsprechend 500 bis 1 000 mg Paracetamol)	8 Tabletten (entsprechend 4 000 mg Paracetamol)

Art und Dauer der Anwendung:

Paracetamol-Tabletten 500 mg werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

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.

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

Erwachsene:

glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10–50 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber-/Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg,
- Chronischem Alkoholismus,
- Wasserentzug,
- Chronischer Unterernährung.

Kinder und Jugendliche bzw. Erwachsene mit geringem Körpergewicht

Für Paracetamol-Tabletten 500 mg, die teilbar sind:

Eine Anwendung von Paracetamol-Tabletten 500 mg bei Kindern unter 4 Jahren bzw. unter 17 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Für Paracetamol-Tabletten 500 mg, die nicht teilbar sind:

Eine Anwendung von Paracetamol-Tabletten 500 mg bei Kindern unter 11 Jahren bzw. unter 33 kg wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

7.4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile.

7.4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz,
- chronischer Alkoholmissbrauch,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 7.4.2),
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen,
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus),
- Hämolytischer Anämie,
- Glutathion Mangel,
- Dehydratation,
- chronische Mangelernährung,
- Körpergewicht unter 50 kg,
- ältere Patienten.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit 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.

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 Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

7.4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- 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 7.4.9).
- 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 Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 7.4.4).
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- 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.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

7.4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf einer Fehlbildung 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.

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.

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

Paracetamol-Tabletten 500 mg haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

7.4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes 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 (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akute generalisiertes Pustulöses Exanthem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 7.4.4.)

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

7.4.9 Überdosierung

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.

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.

7.5 Pharmakologische Eigenschaften

7.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide

ATC-Code: N02BE01

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.

7.5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 Prozent resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

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-benzochinomin, 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 Prozent der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 Prozent) und Sulfatkonjugate (20 bis 30 Prozent) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 Prozent 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 schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

7.5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

In früheren 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 eingenommen werden.

7.6 Pharmazeutische Angaben

7.6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Die Bezeichnung der Bestandteile erfolgt gemäß § 10 Absatz 6 Nummer 1 AMG.]

7.6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

7.6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt .../Jahre/Monate/.

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

7.6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

7.6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).

7.6.6 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.“

47. Die Monographien des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummern 149–150 werden wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Phenobarbital-Tabletten¹⁾

2 Darreichungsform

Tabletten

¹⁾ Die Bezeichnung der Tabletten setzt sich aus den Worten "Phenobarbital-Tabletten", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffmenge zugeordnet sind, und der Masseneinheit "mg" zusammen (z. B. „Phenobarbital-Tabletten 15 mg“).

3 Zusammensetzung

Dosierungsstärke		
Bestandteile pro Tablette (in Milligramm)	15 mg	100 mg
Arzneilich wirksamer Bestandteil:		
Phenobarbital	15,0 mg	100,0 mg
Sonstige Bestandteile:		
Mikrokristalline		
Cellulose	12,52 mg	40,133 mg
Lactose 1H ₂ O	40,0 mg	35,62 mg
Maisstärke	10,625 mg	26,33 mg
Gelatine	0,28 mg	1,867 mg
Stearinsäure	1,575 mg	5,0 mg
Hochdisperses		
Siliciumdioxid	–	1,05 mg
Tablettenmasse	80,0 mg	210,0 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen an Lactose H₂O, mikrokristalliner Cellulose, Maisstärke, Stearinsäure und hochdisperssem Siliciumdioxid werden gesiebt (Maschenweite 0,8 mm).

Zur Herstellung einer Granulierungsflüssigkeit wird die benötigte Menge Gelatine in der erforderlichen Menge gereinigtem Wasser bei 65–70 °C klar gelöst. Anschließend wird Phenobarbital mit dieser Flüssigkeit granuliert und das Feuchtgranulat für 15 h lang bei 50 °C getrocknet. Nach dem Sieben (Maschenweite 0,8 mm) des Granulates werden die o. g. sonstigen Bestandteile homogen untergemischt.

Die fertige Pressmasse wird zu Tabletten mit einer Masse von 80,0 bzw. 210,0 mg verpresst. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse nach Abschnitt 7 abgefüllt.

5 Inprozesskontrollen

Überprüfung

- der Restfeuchte des Granulats (Infrarotwaage): 0–2 %,
- der Schüttdichte der Pressmasse : 50–65 g/100 ml.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Phenobarbital

Partikelgröße: max. 40 % ≤ 32 µm
mind. 85 % ≤ 250 µm

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weißer, nicht-überzogener Tabletten mit Bruchkerbe (Phenobarbital-Tabletten 15 mg) bzw. Kreuzbruchkerbe (Phenobarbital-Tabletten 100 mg), die den Anforderungen der Monographie Tabletten der jeweils gültigen Ausgabe des Arzneibuches entsprechen.

Bruchfestigkeit der Tabletten (AB 2.9.8): ≥ 40 N
Friabilität der Tabletten (AB 2.9.7): ≤ 1,0 %
Trocknungsverlust der Tabletten: 2,0–4,0 %

6.2.2 Wirkstofffreisetzung (AB 2.9.3)

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Phenobarbital gelöst sein.

Prüfflüssigkeit: 900 ml Wasser

Zu verwendende Apparatur: Blattrührer-Apparatur

Drehzahl: 50 U/min.

Die Bestimmung des gelösten Phenobarbitals erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB 2.2.25) im Absorptionsmaximum bei etwa 240 nm. Die Probenlösung wird zu diesem Zweck filtriert und in geeignetem Umfang mit Ammoniumchlorid-Pufferlösung pH 9,5 R verdünnt.

Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer den gleichen pH-Wert aufweisenden Referenzlösung eines als Standard geeigneten Phenobarbitals.

6.2.3 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen, die Durchschnittsmasse ermittelt und gründlich zerrieben.

6.2.4 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29) im Rahmen des unter Abschnitt 6.2.6 Gehalt beschriebenen Verfahrens. Die Retentionszeiten in den Chromatogrammen von Untersuchungs- und Referenzlösung müssen übereinstimmen.

6.2.5 Prüfung auf Reinheit

Die deklarierte Menge an Zersetzungsprodukten (bezogen auf Phenobarbital):

einzelnen max. 0,1 %

insges. max. 1,0 %

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29) im Rahmen des unter Abschnitt 6.2.6 Gehalt beschriebenen Verfahrens. Abweichend davon wird die Untersuchungslösung ohne den Zusatz von Internem Standard bereitet.

6.2.6 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Phenobarbital.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29) unter Verwendung von Coffein R als Interner Standard.

Interner-Standard-Lösung: 500,0 mg Coffein R, genau gewogen, werden in Methanol R zu 100,0 ml gelöst.

Untersuchungslösung: Die der Masse einer Tablette entsprechende Menge an Prüfsubstanz, genau gewogen, wird bei Phenobarbital-Tabletten 15 mg in einen 20-ml-Meßkolben (bzw. 100-ml-Meßkolben bei Phenobarbital-Tabletten 100 mg) gebracht. Nach Zugabe von Methanol R und 2,0 ml Interner-Standard-Lösung bei Phenobarbital-Tabletten 15 mg (bzw. 10,0 ml bei Phenobarbital-Tabletten 100 mg) wird 15 min lang im Ultraschallbad extrahiert. Nach dem Abkühlen wird bei Phenobarbital-Tabletten 15 mg zu 20,0 ml (bzw. zu 100,0 ml bei Phenobarbital-Tabletten 100 mg) mit Methanol R aufgefüllt.

Referenzlösung: 100,0 mg eines als Standard geeigneten Phenobarbitals und 10,0 ml Interner-Standard-Lösung werden in Methanol R zu 100,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4,6 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm),
- folgender mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1,5 ml je min: eine Mischung aus 40 ml Methanol R und 60 ml Phosphat-Pufferlösung pH 5,8 R,
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 220 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 30 °C gehalten.

Von der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden zweifach je 10 µl eingespritzt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn bei der Referenzlösung die relative Standardabweichung der Peakfläche bei sechsmaliger Einspritzung höchstens ± 2 % beträgt. Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, betragen die Retentionszeiten von Coffein ca. 1,4 min und von Phenobarbital ca. 3,4 min.

Auswertung:

Phenobarbital in mg pro Phenobarbital-Tablette 15 mg:

$$X = \frac{F_{PUL} \cdot F_{ISR} \cdot E_{PRL} \cdot G_R}{F_{PRL} \cdot F_{ISU} \cdot E_{PRUL} \cdot 5}$$

Phenobarbital in mg pro Phenobarbital-Tablette 100 mg:

$$X = \frac{F_{PUL} \cdot F_{ISR} \cdot E_{PRL} \cdot G_R}{F_{PRL} \cdot F_{ISU} \cdot E_{PRUL}}$$

F_{PUL} = Fläche des Phenobarbitals in der Untersuchungslösung

F_{PRL} = Fläche des Phenobarbitals in der Referenzlösung

F_{ISR} = Fläche des Internen-Standards in der Referenzlösung

F_{ISU} = Fläche des Internen-Standards in der Untersuchungslösung

E_{PRL} = Einwaage an Phenobarbital in der Referenzlösung (mg)

E_{PRUL} = Einwaage an Prüfsubstanz in der Untersuchungslösung (mg)

X = Durchschnittsmasse von 20 Tabletten (mg)

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Phenobarbital-Standards (Gehalt ÷ 100).

6.2.7 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt fünf Jahre.

7 Behältnisse

Behältnisse aus Braunglas und Stopfen aus Polyethylen als geeignete kindergesicherte Verpackung oder geeigneter Blisterfolie.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummern

Phenobarbital-Tabletten 15 mg: 3699.99.99

Phenobarbital-Tabletten 100 mg: 3699.98.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Text Gebrauchsinformation Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg (Tabletten)

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg

Tabletten

Wirkstoff: Phenobarbital

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, müssen Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was sind Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg und wofür werden sie angewendet?

9.2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg beachten?

9.3 Wie sind Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg einzunehmen?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie sind Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg aufzubewahren?

9.6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

9.1 Was ist Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg und wofür werden sie angewendet?

Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg sind Arzneimittel aus der Gruppe der Barbiturate. Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg werden eingenommen bei:

- verschiedenen Formen der Epilepsie (Grand-mal, Impulsiv-Petit-mal),
- Grand-mal-Schutz bei Petit-mal-Anfällen im Kindesalter,
- Operationsvorbereitung (Narkose, Narkoseprämedikation).

Hinweis

Phenobarbital ist nicht wirksam bei Absencen sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.

9.2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg beachten?

Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg dürfen nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff, andere Barbiturate oder einen der in Abschnitt 9.6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,

- bei akuter Alkohol-, Schlafmittel- und Schmerzmittelvergiftung sowie bei Vergiftung durch Anregungsmittel oder dämpfende Psychopharmaka.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg sind erforderlich bei

- akuter hepatischer Porphyrie (Stoffwechselerkrankung),
- schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen,
- schweren Herzmuskelschäden,
- Abhängigkeitserkrankungen in der Vorgeschichte,
- Atemwegserkrankungen, insbesondere wenn sie mit Dyspnoe und Obstruktion einhergehen,
- positiver (Familien-) Anamnese einer affektiven Störung,
- Verabreichung an Patienten mit Bewusstseinsstörung.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Phenobarbital behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zuzunehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse), die möglicherweise lebensbedrohlich sind, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenobarbital berichtet. Diese zeigen sich anfänglich als rötliche, schießscheibenartige oder kreisförmige Flecken (oft mit einer Blase in der Mitte) am Körperstamm.

Der Hautausschlag kann zu einer großflächigen Blasenbildung oder Ablösung der Haut führen. Zusätzliche Symptome, auf die geachtet werden sollte, sind offene, schmerzende Stellen (Ulcer) in Mund, Hals, Nase und im Genitalbereich sowie gerötete und geschwollene Augen (Konjunktivitis).

Diese möglicherweise lebensbedrohlichen Hautreaktionen werden oft von grippeähnlichen Symptomen (Kopfschmerzen, Fieber und Gliederschmerzen) begleitet.

Das höchste Risiko für das Auftreten dieser schweren Hautreaktionen besteht in den ersten Behandlungswochen. Wenn bei Ihnen ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxisch epidermale Nekrolyse in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenobarbital aufgetreten ist, dürfen Sie nie wieder mit Phenobarbital behandelt werden.

Wenn bei Ihnen ein Hautausschlag oder die anderen genannten Symptome an der Haut auftreten, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Teilen Sie ihm mit, dass Sie Phenobarbital einnehmen.

Hinweise

Bei der Anwendung von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg ist die atemdepressorische Wirkung von Phenobarbital zu beachten.

Aufgrund der Möglichkeit einer Photosensibilisierung (erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut) ist während der Anwendung von Phenobarbital starke Sonnenbestrahlung zu vermeiden.

Phenobarbital besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

Bei länger anhaltender Behandlung mit Phenobarbital sollten in regelmäßigen Abständen das Blutbild, die alkalische Phosphatase sowie die Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Blutspiegelkontrollen werden 1 bis 2 Mal im Jahr empfohlen. Ebenso sollte der Blutspiegel bei Neueinstellung (zur Erfassung der individuellen Resorptions- und Eliminationsfähigkeit), vor und nach einer Änderung der Arzneimittel sowie bei ungenügender Wirksamkeit kontrolliert werden. Blutspiegelkontrollen sind ebenfalls angezeigt beim Auftreten unerwünschter Wirkungen und bei Überdosierungs- bzw. Vergiftungsverdacht sowie bei einer antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft.

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als eine Woche) sollte beim Absetzen von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist die Möglichkeit von vorübergehenden Absetzphänomenen zu berücksichtigen.

Vorsicht ist geboten bei hyperkinetischen Kindern (Kinder mit übermäßigem Bewegungsdrang).

Während der Behandlung sollte grundsätzlich Alkoholenthaltsamkeit geübt werden.

Ältere Menschen:

Bei älteren Patienten ist aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Phenobarbital Vorsicht bei der Einnahme geboten.

Einnahme von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel – auch frei verkäufliche – einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bei Einnahme der nachfolgend genannten Arzneistoffe bzw. Präparatgruppen zusammen mit Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg kann es zu gegenseitiger Beeinflussung der Wirkung kommen:

- Bei gleichzeitiger Einnahme anderer zentral wirksamer Arzneimittel (bestimmte Psychopharmaka, Narkotika, Schmerz- und Schlafmittel, Antihistaminika), sowie Alkohol kann Phenobarbital deren Wirkung und deren Nebenwirkungen verstärken. Barbiturate können eine vermehrte Bildung von Enzymen bewirken, die den Abbau einiger Arzneimittel, z. B. orale Antikoagulantien, Kortikoide, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Schilddrüsenhormone, Doxycyclin, Chloramphenicol, Antimykotika vom Azol-Typ, Griseofulvin, orale Kontrazeptiva (Pille), in der Leber beschleunigen und damit einen Wirkungsverlust herbeiführen.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Felbamat und Phenobarbital kann die Serumkonzentration von Phenobarbital erhöht und die von Felbamat erniedrigt werden. Valproinsäure verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Phenobarbital (durch Erhöhung der Serumkonzentration von Phenobarbital), was sich insbesondere bei Kindern in verstärkter Müdigkeit äußern kann. Phenobarbital hingegen führt durch beschleunigte Valproinsäure-Ausscheidung zu einer Wirkungsabschwächung von Valproinsäure.
- Von Barbituraten ist bekannt, dass sie die Methotrexat-Toxizität verstärken, die Kortikoidwirkung (Glukokortikoide) vermindern. Phenytoin kann die Serumkonzentration von Phenobarbital erhöhen. Andererseits kann Phenobarbital die Phenytoin-Konzentration sowohl erhöhen als auch erniedrigen.

Einnahme von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Getränken:

Während der Behandlung mit Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg sollten Sie keinen Alkohol trinken, weil Alkohol die Wirkung von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. 100 mg in nicht vorhersehbarer Weise verändern und verstärken kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Nur in Ausnahmefällen aus zwingenden Gründen wird der Arzt die Behandlung mit Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg fortsetzen.

Schwangerschaft

Phenobarbital darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn einer Behandlung auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden. Dabei ist das Risiko für den Embryo/Feten sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen, das sich aus einer nicht behandelten Epilepsie für Mutter und Kind ergibt.

Bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Phenobarbital behandelt wurden, sind vermehrt Microcephalie, kraniale Dysmorphie, geringes Geburtsgewicht, verminderte Körperlänge sowie – in einigen Studien – ein erhöhtes Risiko für kardiale Defekte beobachtet worden. Es gibt Hinweise, dass die Grunderkrankung ursächlich beteiligt ist, jedoch ist das Risiko einer Fehlbildung auch abhängig von der antiepileptischen Therapie. Das Fehlbildungsrisiko ist möglicherweise bei einer Kombination von Phenobarbital mit Coffein erhöht.

Da sich das Risiko einer Fehlbildung bei einer Kombinationstherapie erhöht, sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Schwangeren eine Kombination mit anderen Antikonvulsiva oder anderen Arzneimitteln möglichst vermieden werden.

Falls Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg unverzichtbar sind, sollte während der gesamten Schwangerschaft die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verwendet werden. Da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Spitzenkonzentrationen im Serum ausgelöst werden, sollte die Tagesdosis, insbesondere während der sensiblen Phase der Embryonalentwicklung zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag, in mehreren kleinen Dosen über den Tag verabreicht werden. Die Serumkonzentration sollte während der Schwangerschaft regelmäßig untersucht werden.

Die Serumkonzentration von Phenobarbital kann im ersten Schwangerschaftsmonat abfallen und steigt oft 6–8 Wochen nach der Entbindung (im Puerperium) wieder auf vor der Schwangerschaft gemessene Werte. Die Serumkonzentration sollte während der Schwangerschaft, besonders aber bis zum 40. Tag, im unteren therapeutischen Bereich liegen. Eine regelmäßige Bestimmung der Serumkonzentration bis 6–8 Wochen nach der Geburt ist auch notwendig, um Intoxikationen nach der Geburt zu vermeiden.

Während der Behandlung mit Phenobarbital kann es zu Folsäuremangel kommen, der zu Fehlbildungen, insbesondere zu Neuralrohrdefekten, führen kann. Daher ist vor und während der Schwangerschaft Folsäure zu ergänzen. Pränataldiagnostische Maßnahmen zur Früherkennung von Schädigungen (Ultraschall und α -Fetoproteinbestimmung) werden empfohlen.

Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Phenobarbital behandelt wurden, sind vermehrt Vitamin-K-abhängige Gerinnungsstörungen beobachtet worden. Eine Einnahme von Vitamin K durch die Schwangere in den letzten vier Wochen der Schwangerschaft sowie die Verabreichung von Vitamin K an das Neugeborene unmittelbar nach der Geburt wird daher empfohlen.

Entzugserscheinungen bei Neugeborenen der mit Phenobarbital behandelten Mütter sind beschrieben worden. Sie treten insbesondere dann auf, wenn die Säuglinge nicht gestillt werden. Die Säuglinge sind daher sechs bis sieben Wochen durch einen Kinderarzt zu überwachen.

Die Behandlung mit Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg sollte während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die ihr und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Stillzeit

Der Wirkstoff geht in die Muttermilch über. Falls Sie mit hohen Dosen Phenobarbital behandelt werden, sollten Sie nicht stillen.

Auch wenn Sie mit Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg in niedrigen Dosen behandelt werden und stillen, kann es beim Säugling zu pharmakologischen Wirkungen (Schläfrigkeit, Sedierung mit vermindertem Saugreflex und daraus resultierendem Gewichtsverlust) kommen. Das Risiko von Entzugserscheinungen beim ungestillten Säugling ist gegen das Risiko von pharmakologischen Wirkungen beim gestillten Säugling abzuwägen.

Beim gestillten Neugeborenen kann während der ersten Lebenswoche die Blutserumkonzentration des freien Phenobarbitals über der der Mutter liegen, da sich in dieser Periode das durch die vorgeburtliche Aufnahme vorhandene und das mit der Milch aufgenommene Phenobarbital anhäufen.

Besonders gefährdet sind Säuglinge in der ersten Lebenswoche. Sie sollten daher besonders sorgfältig auf Zeichen einer Sedierung überwacht werden. Gegebenenfalls sollte mit dem Stillen erst am Ende der ersten Lebenswoche begonnen werden. Die Phenobarbital-Blutserumkonzentrationen gestillter Säuglinge sollten regelmäßig überprüft werden.

Ein Abstillen sollte langsam über mehrere Wochen erfolgen, um Entzugserscheinungen beim Kind zu vermeiden. Im Falle eines abrupten Abstillens bedarf es einer ärztlichen Überwachung des Säuglings und gegebenenfalls der Therapie.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Kraftfahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben.

Die Entscheidung trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg enthalten Lactose.

Bitte nehmen Sie Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

9.3 Wie sind Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, erhalten:

Erwachsene zur Epilepsiebehandlung je nach Bedarf 1 bis 3 mg Phenobarbital/kg Körpergewicht und

Kinder 3 bis 4 mg Phenobarbital/kg Körpergewicht.

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Bei älteren Patienten ist häufig eine Reduktion der Phenobarbital-Dosis erforderlich. Bei Leberfunktionsstörungen sollte die Initialdosis reduziert werden. Peritonealdialyse macht eine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Operationsvorbereitung erhalten

Erwachsene 30 bis 120 mg Phenobarbital pro Tag in 1 bis 3 Dosen und

Kinder erhalten 6 mg/kg Körpermasse/Tag in 3 gleichen Dosen.

Bei Nierenfunktionsstörungen sind in der Regel ab einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min eine Verringerung der Phenobarbital-Dosis und eine Verlängerung des Dosisintervalls erforderlich.

Art der Anwendung: Zum Einnehmen.

Nehmen Sie die Tabletten nicht im Liegen ein. Die Tabletten sind auf zwei Dosen über den Tag verteilt mit etwas Flüssigkeit (ca. ½ Glas Wasser) einzunehmen.

[Hinweis auf Handhabung des Kindersicherheitsverschlusses]

[Hier sind vom pharmazeutischen Unternehmer – ggf. unter Zuhilfenahme von Abbildungen – Erläuterungen über die Handhabung des verwendeten kindergesicherten Verschlusses aufzuführen]

Wie lange sollten Sie Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg einnehmen?

Über die Dauer der Behandlung mit Phenobarbital entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Dabei muss der Arzt von Zeit zu Zeit prüfen, ob die Behandlung mit Phenobarbital noch notwendig ist. Bei längerer Anwendung von Phenobarbital besteht, wie bei allen Barbiturat-haltigen Präparaten, die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg eingenommen haben, als Sie sollten:

Es können die unter Nebenwirkungen genannten unerwünschten Wirkungen verstärkt auftreten. Im Falle einer Überdosierung sollte sobald wie möglich ein Arzt/Notarzt zu Rate gezogen und, wenn möglich, das Arzneimittel sowie diese Packungsbeilage vorgelegt werden.

Wenn Sie die Einnahme von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg vergessen haben:

Nehmen Sie keinesfalls die doppelte Dosis ein. Bitte nehmen Sie zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt die Dosis ein, wie es Ihr Arzt verordnet hat.

Wenn Sie die Einnahme von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg abbrechen:

Sollten Sie die Behandlung mit Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg unterbrechen oder beenden wollen, besprechen Sie dies vorher mit Ihrem Arzt. Beenden Sie nicht eigenmächtig ohne ärztliche Beratung die medikamentöse Behandlung. Sie können damit den Therapieerfolg gefährden. Die Dauer der Behandlung und die Höhe der Dosis sind individuell verschieden und werden von Ihrem Arzt festgelegt. Es ist zu berücksichtigen, dass Phenobarbital als symptomatisches Mittel dauernd zu geben ist und, dass sich beim Absetzen die Anfälle mit vermehrter Heftigkeit wieder einstellen, wobei es sogar zu einem Status epilepticus kommen kann. Es wird empfohlen, die Therapie mit Phenobarbital nicht plötzlich, sondern durch langsame Reduzierung der Dosis zu beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Sehr häufig

- Unerwünscht starke Beruhigung,
- Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit),
- Schwindelgefühl,
- Kopfschmerz,
- Störung der Koordination von Bewegungsabläufen (Ataxie),
- kognitive Störungen,
- Verwirrtheit,
- Störung der Sexualfunktion (verminderte Libido, Impotenz).

Häufig

- Paradoxe Erregungszustände bei Kindern und älteren Patienten.

Gelegentlich

- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Verstopfung (Obstipation),
- Oberbauchbeschwerden,
- Durchfall,
- Sehstörungen wie Doppelsehen,
- Unverträglichkeitsreaktionen (Fieber, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Lymphknotenschwellung, Leukozytose [Vermehrung der weißen Blutkörperchen], Lymphozytose, erhöhte Lichtempfindlichkeit [Photosensibilisierung], Hautausschlag, auch schwere Hautreaktionen, z. B. exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Lyell-Syndrom),
- Leber-, Nieren- oder Knochenmarkschäden,
- depressive Verstimmungszustände,
- Kreislaufstörungen, einhergehend mit erniedrigtem Blutdruck, bis hin zum Schock,
- nach Langzeitanwendung eine Störung der Blutbildung (Megaloblastenanämie).

Sehr selten

- Schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) (siehe Abschnitt 2),
- Dupuytren'schen Kontraktur, die üblicherweise beidseitig auftritt, häufig mit einer Verdickung der Fingergelenke und Bindegewebsvermehrung an den Fußsohlen vergesellschaftet,
- Periarthritis humeroscapularis (frozen shoulder).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Minderung der Serumkonzentration der Schilddrüsenhormone, dies gilt insbesondere bei einer kombinierten Therapie mit anderen Antiepileptika,
- Syndrom mit Hautreaktionen, geschwollenen Lymphknoten, Fieber und möglicher Beteiligung weiterer Organe (DRESS-Syndrom),
- Pemphigus vulgaris (schwere blasenbildende Hauterkrankung),
- Blutbildveränderungen wie Leukozytose, Lymphozytose, Leukopenie, Agranulozytose (Vermehrung oder Verminderung weißer Blutkörperchen) oder Thrombozytopenie (Verminderung von Blutplättchen),
- Atemdepression,
- Absinken des Folsäurespiegels,
- Allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika.

Am Morgen nach der abendlichen Verabreichung können Überhangeffekte (Konzentrationsstörung, Restmüdigkeit) die Reaktionszeit beeinträchtigen.

Es wurden Fälle von Verringerungen der Knochendichte (Osteoporose bis hin zu Knochenbrüchen) berichtet. Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Antiepileptika über eine lange Zeit anwenden, wenn bei Ihnen eine Osteoporose festgestellt wurde oder wenn Sie gleichzeitig Kortison oder andere Steroidhormone einnehmen. Wegen möglicher Beeinflussung des Knochenstoffwechsels sind regelmäßige Kontrollen angezeigt. Ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Barbituraten und dem gelegentlichen Auftreten von Polyfibromatosen (Bindegewebsvermehrung) wird diskutiert.

Unter der Behandlung mit Phenobarbital kann es bei Kindern zu Verhaltensstörungen, insbesondere zu Hyperaktivität, kommen.

Ein abruptes Absetzen nach Langzeitbehandlung kann zum Entzugssyndrom führen. Beim Einsatz von Phenobarbital zum Schutz vor generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen bei Absencen kann es zu einer Zunahme der Absencen kommen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn (Website: www.bfarm.de), anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie sind Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Tablettenglas/Tablettenblister nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Verfärbungen, Quellungen oder einen Verlust an Festigkeit.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen: Nicht über 25 °C aufbewahren!

9.6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg enthält

Der Wirkstoff ist Phenobarbital.

1 Tablette enthält 15 mg/100 mg Phenobarbital.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Stearinsäure, Gelatine.

Wie Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg aussehen und Inhalt der Packung

Runde, weiße Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg ist in Packungen mit <X> Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Barbiturat/Antiepileptikum/Hypnotikum

10.3 Anwendungsgebiete

Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. 100 mg:

Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand-mal-Anfälle, Impulsiv-Petit-mal-Anfälle) und Grand-mal-Schutz bei Petit-mal-Anfällen im Kindesalter.

Operationsvorbereitung (Narkose, Narkoseprämedikation).

Hinweis

Durch die Gabe von Phenobarbital können psychomotorische Anfälle und Absencen ausgelöst werden.

10.4 Gegenanzeigen

Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. 100 mg dürfen nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Phenobarbital, andere Barbiturate oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels (siehe Zusammensetzung), akuter Alkohol-, Schlaf- oder Schmerzmittelvergiftung sowie bei Vergiftung durch Anregungsmittel oder dämpfende Psychopharmaka. Weiterhin sollte Phenobarbital bei Vorliegen von akuter hepatischer Porphyrie, schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung sowie bei schwerem Herzmuskelschaden nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei strenger Überwachung der Patienten angewendet werden.

Vorsicht ist bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen, bei älteren Patienten und hyperkinetischen Kindern geboten.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Hinweise zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 10.12.2 Toxikologische Eigenschaften und Abschnitt 10.13 Sonstige Hinweise.

10.5 Nebenwirkungen

Mit folgenden Nebenwirkungen ist dosisabhängig häufig zu Beginn der Behandlung zu rechnen: Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit), Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ataxie, Verwirrtheit. Am Morgen nach der abendlichen Verabreichung können Überhangeffekte (Konzentrationsstörung und Restmüdigkeit) die Reaktionszeit beeinträchtigen. Bei Kindern und älteren Patienten können gelegentlich paradoxe Erregungszustände auftreten.

Selten kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Durchfall, Sehstörungen wie Doppeltsehen oder zu Unverträglichkeitsreaktionen (Fieber, Leberfunktionsstörungen), sowie zu Leber-, Nieren- oder Knochenmarkschäden oder Schulter-Arm-Schmerzen.

Ferner können selten depressive Verstimmung, Kreislaufstörungen bis hin zum Kollaps und nach Langzeitanwendung eine Megaloblastenanämie auftreten.

Sehr selten können Photosensibilität, sowie schwere Hautreaktionen (z. B. exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) beobachtet werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Barbituraten und dem seltenen Auftreten von Polyfibrinosen wird diskutiert.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Vorsichtsmaßnahmen

Wegen möglicher Beeinflussung des Knochenstoffwechsels sind regelmäßige Kontrollen angezeigt.

Bei Langzeittherapie mit hohen Dosen besteht die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung. Ein abruptes Absetzen kann nach Langzeitbehandlung zu einem Entzugssyndrom führen.

Das Reaktionsvermögen kann beeinträchtigt werden.

Hinweise auf das Reaktionsverhalten beim Führen von Kraftfahrzeugen und dem Bedienen von Maschinen siehe Abschnitt 10.13 Sonstige Hinweise.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Der Patient sollte vor der Behandlung mit Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. 100 mg befragt werden, welche anderen Arzneimittel – auch freiverkäufliche – von ihm angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenobarbital mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln (bestimmte Psychopharmaka, Narkosemittel, Schlaf-, Schmerz- oder Beruhigungsmittel) oder mit Alkohol kann es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen. Die gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure und Phenobarbital führt zu einer gegenseitigen Wirkungsbeeinflussung. Deshalb werden Serumspiegelkontrollen empfohlen.

Phenobarbital kann eine vermehrte Bildung von Enzymen bewirken, die den Abbau von oralen Antikoagulantien, Griseofulvin, Glucocorticoiden oder oralen Kontrazeptiva in der Leber beschleunigen und damit eine Wirkungsabschwächung herbeiführen. Phenobarbital kann die Toxizität von Methotrexat steigern, die Corticoidwirkung (Glucocorticoide) vermindern.

10.7 Warnhinweise

Phenobarbital darf nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-/Risikoprüfung und unter strenger Überwachung des Patienten gegeben werden

- bei akuter hepatischer Porphyrie,
- bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen,
- bei schweren Herzmuskelschäden,
- bei Abhängigkeitserkrankungen in der Vorgeschichte,
- bei Atemwegserkrankungen, insbesondere, wenn sie mit Dyspnoe und Obstruktion einhergehen,
- bei positiver (Familien-)Anamnese einer affektiven Störung,
- an Patienten mit Bewusstseinsstörung.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Phenobarbital behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zuzunehmen. Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse), die möglicherweise lebensbedrohlich sind, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenobarbital berichtet. Diese zeigen sich anfänglich als rötliche, schießscheibenartige oder kreisförmige Flecken (oft mit einer Blase in der Mitte) am Körperstamm. Der Hautausschlag kann zu einer großflächigen Blasenbildung oder Ablösung der Haut führen. Zusätzliche Symptome, auf die geachtet werden sollte, sind offene, schmerzende Stellen (Ulcera) in Mund, Hals, Nase und im Genitalbereich sowie gerötete und geschwollene Augen (Konjunktivitis). Diese möglicherweise lebensbedrohlichen Hautreaktionen werden oft von grippeähnlichen Symptomen (Kopfschmerzen, Fieber und Gliederschmerzen) begleitet.

Das höchste Risiko für das Auftreten dieser schweren Hautreaktionen besteht in den ersten Behandlungswochen. Wenn bei dem Patienten ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxisch epidermale Nekrolyse in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenobarbital aufgetreten ist, darf dieser nie wieder mit Phenobarbital behandelt werden.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Bei der Anwendung von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg ist die atemdepressorische Wirkung von Phenobarbital zu beachten.

Aufgrund der Möglichkeit einer Photosensibilisierung (erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut) ist während der Anwendung von Phenobarbital starke Sonnenbestrahlung zu vermeiden.

Phenobarbital besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

Bei länger anhaltender Behandlung mit Phenobarbital sollten in regelmäßigen Abständen das Blutbild, die alkalische Phosphatase sowie die Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Blutspiegelkontrollen werden 1 bis 2 Mal im Jahr empfohlen. Ebenso sollte der Blutspiegel bei Neueinstellung (zur Erfassung der individuellen Resorptions- und Eliminationsfähigkeit), vor und nach einer Änderung der Arzneimittel sowie bei ungenügender Wirksamkeit kontrolliert werden. Blutspiegelkontrollen sind ebenfalls angezeigt beim Auftreten unerwünschter Wirkungen und bei Überdosierungs- bzw. Vergiftungsverdacht sowie bei einer antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft.

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als eine Woche) sollte beim Absetzen von Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. Phenobarbital-Tabletten 100 mg die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist die Möglichkeit von vorübergehenden Absetzphänomenen zu berücksichtigen.

Vorsicht ist geboten bei hyperkinetischen Kindern (Kinder mit übermäßigem Bewegungsdrang).

Während der Behandlung sollte grundsätzlich Alkoholenthaltsamkeit geübt werden.

Bei älteren Patienten ist aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Phenobarbital Vorsicht bei der Einnahme geboten.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung wird nach Alter und Indikationsgebieten individuell festgelegt.

Phenobarbital-Tabletten 15 mg bzw. 100 mg:

Erwachsene erhalten zur Epilepsiebehandlung 1 bis 3 mg Phenobarbital/kg Körpergewicht.

Kinder erhalten 3-4 mg Phenobarbital/kg Körpergewicht.

Zur Operationsvorbereitung erhalten Erwachsene 30 bis 120 mg Phenobarbital pro Tag in 1 bis 3 Dosen.

Kinder erhalten 6 mg/kg Körpergewicht/Tag in 3 gleichen Dosen.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind in zwei Tagesdosen oder einmalig am Abend mit etwas Flüssigkeit (ca. ½ Glas Wasser) einzunehmen.

Über die Dauer der Behandlung mit Phenobarbital entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Der Arzt muss von Zeit zu Zeit prüfen, ob die Indikation für Phenobarbital noch gegeben ist. Bei längerer Anwendung von Phenobarbital besteht die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung. Es ist zu beachten, dass Phenobarbital als symptomatisches Mittel in der Epilepsiebehandlung über einen großen Zeitraum zu geben ist und dass Anfälle nach abruptem Absetzen mit vermehrter Heftigkeit auftreten können; wobei es sogar zu einem Status epilepticus kommen kann. Deshalb wird empfohlen, die Therapie mit Phenobarbital nicht plötzlich, sondern durch langsame Reduzierung der Dosis zu beenden.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an die Möglichkeit einer Mehrfach-Intoxikation, z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome einer Intoxikation

Somnolenz, Verminderung der Aufmerksamkeit, Schlaf, abgeschwächte Sehnenreflexe, Tachykardie, Hypotonie, Hypothermie, Atemdepression, Ataxie, Koma, Schock mit dilatierten Pupillen, Nystagmus.

Therapie von Intoxikationen

Atem- und Kreislaufhilfe, Gifentfernung in der Regel erst nach dem Transport in die Klinik wenn Dekubitalerfloreszenzen fehlen und Elementarhilfemaßnahmen nicht vordringlich erforderlich sind. Magenspülung in Bauchlage nach Atropinprophylaxe oder nach endotrachealer Intubation. Infusion mit Plasma und Plasmaexpander bei Schock. Anschließend mindestens stündlich Kontrolle von Puls, Atmung, Rektaltemperatur und Blutdruck.

Zusätzliche Möglichkeiten: Alkalisierende Diurese, Hämodialyse, Hämo-perfusion.

Cave: Brechmaßnahmen, Adrenalin.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind.

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Der Wirkungsmechanismus der Barbiturate ist im Einzelnen noch nicht genau bekannt. Es wird angenommen, dass sie durch einen Angriff am GABA-Rezeptor-Chloridkanal-Komplex das Membranruhepotential erhöhen. Außerdem soll präsynaptisch die Freisetzung erregender Transmitter unterdrückt und vor allem in höherer Konzentration die Erregungsausbreitung der Nervenimpulse durch Herabsetzung der Membranpermeabilität am Axon erschwert werden. Barbiturate hemmen polysynaptische Neuronenketten stärker als monosynaptische. Impulssalven werden stärker gehemmt als Einzelimpulse, was für die antikonvulsiven Eigenschaften wichtig zu sein scheint. Es werden sowohl aktivierende Anteile der Formatio reticularis als auch Zentren der Großhirnrinde und der Medulla oblongata gedämpft. Die Dämpfung der ZNS-Aktivität ist dosisabhängig. Mit steigender Dosis geht die sedative in eine hypnotische und diese dann in eine narkotische Wirkung über. Phenobarbital besitzt daneben eine ausgeprägte antikonvulsive Wirkungskomponente.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Phenobarbital besitzt eine geringe therapeutische Breite. Die letale Einzeldosis für den Menschen beträgt, wenn keine Therapie erfolgt, etwa 4–6 g. Durch den gleichzeitigen Genuss von Alkohol oder durch die gleichzeitige Einnahme anderer zentral dämpfender Psychopharmaka kann es bereits im therapeutischen Dosisbereich zu Intoxikationserscheinungen kommen (siehe Abschnitt 10.11).

b) Chronische Toxizität

Das langwirkende Phenobarbital führt bei chronischem Missbrauch durch Kumulation zu chronischer Vergiftung, die Ähnlichkeit mit dem Bild der chronischen Paralyse aufweisen (Polyneuritis, Ataxie, Merkschwäche, verwaschene Sprache, delirante Zustände). Plötzlicher Entzug kann in schweren Fällen epileptische Anfälle auslösen. Nach täglichen Phenobarbital-Dosen von ca. 800 mg kommt es beim plötzlichen Entzug zu Schwächegefühl, Tremor, Angstzuständen, Krämpfen und Delir.

c) Mutagenität, Kanzerogenität, Teratogenität

Phenobarbital bildet während des Metabolisierungsprozesses Epoxide, die eine mutagene, kanzerogene, teratogene und zytotoxische Wirkung entwickeln können. Über teratogene Wirkungen von Phenobarbital liegen keine eindeutigen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.

Vereinzelt wurde über Embryopathien berichtet.

10.12.3 Pharmakokinetik

Resorption

Nach oraler Applikation wird Phenobarbital innerhalb von 1 bis 2 Stunden im Dünndarm resorbiert.

Serumkonzentration

Die maximale Serumkonzentration wird bei Einmalgabe nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die ZNS- und Liquorkonzentration gleichen sich innerhalb von 30 min der Serumkonzentration an. Zwischen Dosis und Serumspiegel besteht im therapeutischen Bereich im Wesentlichen eine lineare Beziehung, die jedoch beträchtlichen interindividuellen Schwankungen unterliegt. Der therapeutische Serumspiegelbereich liegt bei 10–25 µg/ml. Der toxische Bereich bei ≥ 50 µg/ml.

Verteilung

Phenobarbital verteilt sich in fast allen Geweben, die Proteinbindung beträgt 45 bis 55 Prozent. Bei Neugeborenen ist sie geringer.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 60 bis 120 Stunden; der steady state wird nach 10 bis 20 Tagen erreicht. Nach wiederholten Gaben kommt es zu einer Kumulation. Phenobarbital wird sowohl unverändert renal ausgeschieden (20 bis 40 Prozent) als auch in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Die Eliminationsgeschwindigkeit des Phenobarbitals ist vom Lebensalter abhängig. Kinder und Jugendliche haben eine höhere Eliminationsgeschwindigkeit, Neugeborene und alte Menschen eine deutlich geringere Eliminationsgeschwindigkeit als Erwachsene. Die Dosierung muss deshalb dem Alter angepasst werden.

Metabolismus

Hauptmetabolit ist das p-Hydroxy-Phenobarbital. Die Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Durch Enzyminduktion wird nach wiederholter Gabe die eigene Biotransformationsgeschwindigkeit als auch die anderer Substrate gesteigert.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit liegt über 80 Prozent.

Eine im Jahre 1995 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, crossover) an 16 Probanden (24–44 Jahre) ergab nach zweimaliger Gabe von einer Tablette (entsprechend 15 mg bzw. 100 mg Phenobarbital im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte für Phenobarbital:

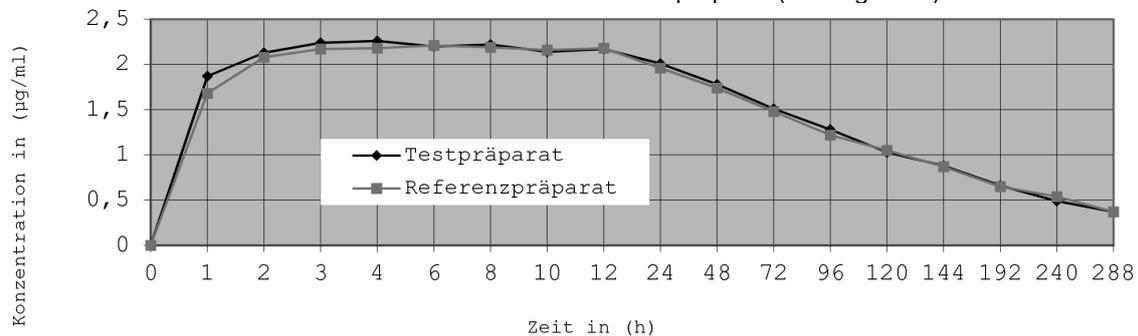
Phenobarbital-Tabletten 15 mg

	Testpräparat	Referenzpräparat
Phenobarbital		
Maximale Plasmakonzentration: c_{max} : [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	2,11 \pm 0,26	2,12 \pm 0,28
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration: t_{max} : [h]	2,19 \pm 0,91	3,06 \pm 2,02
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve: $AUC_{0-\infty t}$: [h· $\mu\text{g}/\text{ml}$]	332,7 \pm 72,4	342,8 \pm 75,4

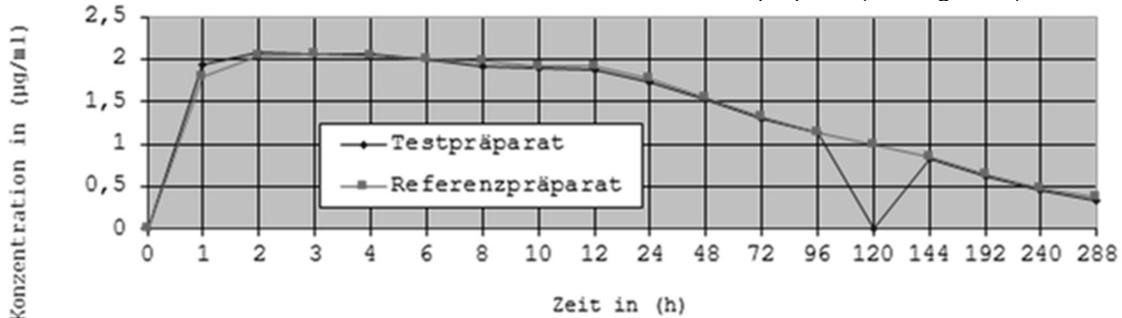
Phenobarbital-Tabletten 100 mg

	Testpräparat	Referenzpräparat
Phenobarbital		
Maximale Plasmakonzentration: c_{max} : [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	2,48 \pm 0,35	2,39 \pm 0,34
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration: t_{max} : [h]	4,75 \pm 5,62	5,19 \pm 3,53
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve: $AUC_{0-\infty t}$: [$\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$]	362,9 \pm 90,9	370,5 \pm 102,4

Mittelwertskurve für Phenobarbital im Serum
bei Proband 1–16 für das Referenzpräparat (100 mg-Tabl.)



Mittelwertskurve für Phenobarbital im Serum
bei Proband 1–16 für das Test- und das Referenzpräparat (150 mg-Tabl.)



Sonstige Hinweise

Phenobarbital besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

Nach längerer Anwendungsdauer (länger als eine Woche) sollte beim Absetzen von Phenobarbital die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten von Absetzphänomenen zu beachten.

Bei länger anhaltender Behandlung mit Phenobarbital sollten in regelmäßigen Abständen das Blutbild, die alkalische Phosphatase sowie die Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Serumspiegelkontrollen werden 1 bis 2 Mal im Jahr empfohlen. Ebenso sollte der Blutspiegel bei Neueinstellung (zur Erfassung der individuellen Resorptions- und Eliminationsfähigkeit), vor und nach einer Änderung der Arzneimittel sowie bei ungenügender Wirksamkeit kontrolliert werden. Serumspiegelkontrollen sind ebenfalls angezeigt beim Auftreten unerwünschter Wirkungen und bei Intoxikationsverdacht sowie bei einer antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Kinderwunsch oder bestehender Frühschwangerschaft sollten sich Frauen unbedingt mit ihrem behandelnden Arzt beraten. Unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung ist dann über die Art der Weiterbehandlung zu entscheiden. Strenge Indikationsstellung ist erforderlich in den ersten 3 Monaten, besonders zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag; dabei ist die Dosierung (möglichst unter Serumspiegelkontrollen) so gering wie möglich zu halten. Zur weiteren Risikominderung sollte eine Kombination mit anderen Arzneimitteln, vor allem mit weiteren Antiepileptika vermieden werden. Phenobarbital passiert die Plazentaschranke; die Konzentration im mütterlichen und kindlichen Blut ist etwa gleich hoch. Im Fruchtwasser sind etwa 50 Prozent der maternalen Konzentration nachweisbar.

Zur Vermeidung von Blutgerinnungsstörungen beim Neugeborenen wird im letzten Schwangerschaftsmonat eine orale Vitamin K₁-Prophylaxe an die Schwangere sowie die Gabe von Vitamin K₁ an das Neugeborene nach der Entbindung empfohlen.

Obwohl 30 bis 50 Prozent der maternalen Serumkonzentration an Phenobarbital in der Muttermilch vorliegen, ist ein Abstillen in der Regel nicht erforderlich. Kommt es jedoch zu übermäßiger Sedierung oder Trinkschwäche beim Säugling, sollte abgestillt werden.

Verkehrs- und Reaktionshinweise

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit 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. Deshalb sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz oder zumindest während der ersten Phase der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

48. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 163 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Salbeiblätter

2 Darreichungsform

Arzneitee.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Salbeiblätter (AB).

Der Gehalt an Thujon in der Droge muss explizit ausgewiesen sein. Bezogen auf die Tagesdosis darf der Gehalt an Thujon nicht über 6 mg liegen. Der akzeptable Gehalt an Thujon in der Droge kann auf Basis valider analytischer Daten zur Übergangsrate festgelegt werden.

3.2 Haltbarkeit

Der Gehalt an ätherischem Öl in Salbeiblättern nimmt in den Behältnissen nach Abschnitt 4 um etwa 0,3 Prozent absolut pro Jahr ab. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich somit aus der Differenz des zum Zeitpunkt der Abpackung bestimmten Gehaltes an ätherischem Öl und dem durch das Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1229.99.99

Art der Anwendung

Innerliche Anwendung:

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

Zur Anwendung in der Mundhöhle:

Zum Gurgeln und Spülen nach Bereitung eines Teeaufgusses.

Zur äußerlichen Anwendung:

Zum Auftragen auf die Haut nach Bereitung eines Aufgusses.

Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet bei Magen-Darm-Beschwerden/bei vermehrter Schweißsekretion/bei Hautentzündungen.

Anwendungsgebiete

Traditionelle innerliche Anwendung:

- Zur Linderung leichter Verdauungsbeschwerden wie Sodbrennen und Blähungen,
- zur Linderung von vermehrter Schweißsekretion.

Traditionelle Anwendung in der Mundhöhle:

- zum Gurgeln bei Entzündungen im Mund und Rachen.

Traditionelle äußerliche Anwendung:

- Zur Linderung von leichten Hautentzündungen.

Diese Anwendungen stützen sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in den Anwendungsgebieten.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Salbei.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise:

Kinder und Jugendliche

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht ausreichend untersucht. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Wechselwirkungen

Keine bekannt.

Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Innerliche Anwendung

- Zur Linderung leichter Verdauungsbeschwerden wie Sodbrennen und Blähungen

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 1 bis 2 g geschnittene Salbeiblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 3 Mal

- zur Linderung von vermehrter Schweißsekretion

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 2 g geschnittene Salbeiblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 1 Mal

Anwendung in der Mundhöhle

– Zum Gurgeln bei Entzündungen im Mund und Rachen.

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzelndosis: 2 bis 3 g geschnittene Salbeiblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) werden mit 100 ml siedendem Wasser übergossen und nach 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben. Anschließend wird mit dem Aufguss gespült oder gegurgelt.

Tagesdosis: 3 Mal täglich

Äußerliche Anwendung

– Zur Linderung von leichten Hautentzündungen

Erwachsene einschließlich Ältere

Herstellen eines Aufgusses von durchschnittlich 2 bis 3 g geschnittenen Salbeiblättern oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) die mit 100 ml siedendem Wasser übergossen und nach 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben werden.

Auftragen auf die betroffenen Hautstellen 2- bis 4 Mal täglich.

Dauer der Anwendung

Innerliche Anwendung

Linderung von leichten Verdauungsbeschwerden: Bei Beschwerden, die länger als 2 Wochen andauern oder periodisch wiederkehren sowie bei Verschlechterung der Beschwerden, muss ein Arzt aufgesucht werden.

Linderung von vermehrter Schweißsekretion: Bei Beschwerden, die länger als 6 Wochen andauern, sowie bei Verschlechterung der Beschwerden sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Anwendung in der Mundhöhle

– zum Gurgeln bei Entzündungen im Mund und Rachen.

Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern sowie bei Verschlechterung der Beschwerden, muss ein Arzt aufgesucht werden.

Äußerliche Anwendung

– Zur Linderung von leichten Hautentzündungen

Die durchschnittliche Anwendungsdauer beträgt zwei Wochen.

Bei Zunahme der Entzündungszeichen wie Rötung, Überwärmung oder Schwellung ist umgehend ein Arzt aufzusuchen.

Nebenwirkungen

Keine bekannt.

Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

49. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 164 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Schachtelhalmkraut (AB)

2 Darreichungsform

Arzneitee.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Schachtelhalmkraut (AB)

3.2 Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1239.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet zur Durchspülung der Harnwege.

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet zur Wundheilung.

6.2 Anwendungsgebiete

Traditionelle innerliche Anwendung zur Durchspülung der ableitenden Harnwege unterstützend bei leichten Harnwegsbeschwerden.

Traditionelle äußerliche Anwendung zur unterstützenden Behandlung von oberflächlichen Wunden.

Diese Anwendung stützt sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in dem Anwendungsgebiet.

6.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Schachtelhalmkraut,

Innerliche Anwendung: Wasseransammlungen (Ödeme) infolge eingeschränkter Herz- und/oder Nierentätigkeit, Empfohlene Reduzierung der Flüssigkeitsaufnahme aufgrund von bestehenden Erkrankungen.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Innerliche Anwendung:

Bei Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren sowie bei Verschlechterung der Beschwerden oder Auftreten von Beschwerden wie Fieber, Schmerzen beim Wasserlassen, krampfartigen Schmerzen, akuter Harnverhaltung oder bei Blut im Urin muss ein Arzt aufgesucht werden.

Äußerliche Anwendung:

Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern, sowie bei Verschlechterung der Beschwerden und/oder Zeichen einer Hautentzündung mit Rötung, Erwärmung und/oder eitrigem Belag muss ein Arzt aufgesucht werden.

Kinder

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht ausreichend untersucht. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen

Keine bekannt

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Innerliche Anwendung

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 1 bis 4 g geschnittenes Schachtelhalmkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 3 bis 4 Mal (3 bis 12 g geschnittenes Schachtelhalmkraut)

Auf zusätzlich reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Äußerliche Anwendung

Jugendliche und Erwachsene

Einzeldosis: 10 g geschnittenes Schachtelhalmkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) werden mit 1 l Wasser abgekocht. Die Abkochung wird nach ausreichender Abkühlung zur Herstellung von feuchten Umschlägen, die auf die betroffenen Hautflächen aufgelegt werden, oder zum Auftragen auf die Wunde verwendet.

Tagesdosis: ein bis mehrmals täglich

6.7 Dauer der Anwendung

Innerliche Anwendung

Nicht länger als 2 bis 4 Wochen anwenden. (Siehe auch Abschnitt 6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise)

Äußerliche Anwendung

Siehe 6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

6.8 Nebenwirkungen

Innerliche Anwendung

Leichte Magen-Darm-Beschwerden können auftreten. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Äußerliche Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag) können auftreten. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

50. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 172 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Wildes Stiefmütterchen mit Blüten (AB)

2 Darreichungsform

Arzneitee.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Wildes Stiefmütterchen mit Blüten

(Die Droge muss der Monographie Wildes Steifmütterchen mit Blüten in der Ph. Eur. entsprechen.)

3.2 Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1679.99.99

5.2 Art der Anwendung

Innerliche Anwendung:

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

Äußerliche Anwendung:

Für Umschläge und zur Bereitung von Bädern nach Bereitung eines Aufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet bei Hauterkrankungen.

6.2 Anwendungsgebiete

Traditionell zur symptomatischen Behandlung von leichten seborrhoischen Hauterkrankungen.

Diese Anwendung stützt sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in den Anwendungsgebieten.

6.3 Gegenanzeigen

Innerliche Anwendung

Überempfindlichkeit gegenüber Stiefmütterchen und Salizylaten,

Äußerliche Anwendung

Überempfindlichkeit gegenüber Stiefmütterchen und Salizylaten, offene Wunden, großflächige Hautschädigungen

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Wenn die Beschwerden länger als vier Wochen anhalten, wiederkehren sowie bei nässenden oder eitrig infizierten Hauterkrankungen muss ein Arzt aufgesucht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht ausreichend untersucht. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Innerliche Anwendung

Kinder und Jugendliche

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Äußerliche Anwendung

Heiße Bäder sollten nicht bei fiebrigen oder infektiösen Erkrankungen, bei Herzinsuffizienz und Bluthochdruck durchgeführt werden.

Kinder

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Innerliche Anwendung

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 3 g geschnittene Stiefmütterchen oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 1 bis 3 Mal

Äußerliche Anwendung

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

Als Zusatz für feuchte Umschläge:

Einzeldosis: 5 bis 20 g geschnittene Stiefmütterchen oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) pro Liter heißen Wassers. Der Aufguss wird zur Herstellung feuchter Umschläge verwendet, die auf die betroffenen Hautflächen aufgelegt werden.

Tagesdosis: 2 bis 3 Mal

Als Zusatz für Bäder:

5 bis 10 g geschnittene Stiefmütterchen oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) pro Liter heißes Wasser. Ein Liter dieses Aufgusses wird dem Bad zugefügt.

6.7 Dauer der Anwendung

Nicht länger als 4 Wochen (siehe Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise)

6.8 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

51. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 173 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Süßholzwurzel

2 Darreichungsform

Arzneitee.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Süßholzwurzel (AB)

3.2 Haltbarkeit:

Die Dauer der Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1309.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe:

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet bei Magen-Darm-Beschwerden und Erkältungen.

6.2 Anwendungsgebiete

- Traditionell zur Linderung von Verdauungsbeschwerden einschließlich eines brennenden Gefühls im Oberbauch
- Traditionell zur Schleimlösung bei Erkältungen mit Husten.

Diese Anwendungen stützen sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in den Anwendungsgebieten.

6.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Süßholzwurzel.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Patienten, die Süßholzwurzeltee trinken, sollten keine anderen Süßholzwurzel-haltigen Produkte zu sich nehmen, da schwerwiegende Nebenwirkungen wie Wassereinlagerung, Hypokaliämie, Blutdruckerhöhung und Herzrhythmusstörungen auftreten können.

Für Patienten, die an hohem Blutdruck leiden, Nieren-, Leber- oder Herz-Kreislaufkrankungen haben oder bei denen eine Hypokaliämie bekannt ist, wird das Trinken des Süßholzwurzeltees nicht empfohlen, da sie empfindlicher für Nebenwirkungen von Süßholzwurzel sind.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht ausreichend untersucht. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen

Süßholzwurzel kann der Wirkung von Blutdruck senkenden Arzneimitteln entgegenwirken.

Die gleichzeitige Einnahme von Diuretika, Herzglykosiden, Corticosteroiden, stimulierenden Abführmitteln oder anderen Arzneimitteln, die Elektrolytstörungen verstärken können, wird nicht empfohlen.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Verdauungsbeschwerden

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 1,5 bis 2 g geschnittene Süßholzwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 2 bis 4 Mal nach den Mahlzeiten

Erkältungen

Einzeldosis: 1,5 g geschnittene Süßholzwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 2 Mal

6.7 Dauer der Anwendung

Verdauungsbeschwerden

Nicht länger als 4 Wochen anwenden.

Bei Beschwerden, die länger als 2 Wochen andauern oder periodisch wiederkehren sowie bei Verschlechterung der Beschwerden, muss ein Arzt aufgesucht werden.

Erkältungen

Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern, bei Auftreten von Luftnot, Fieber oder eitrigem Auswurf muss ein Arzt aufgesucht werden.

6.8 Überdosierung

Eine Anwendung von mehr als 4 Wochen und eine Anwendung von hohen Dosen kann zu Überdosierungserscheinungen wie Wassereinlagerung, Hypokaliämie, Blutdruckerhöhung, Herzrhythmusstörungen oder hypertensiver Enzephalopathie führen.

6.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen bekannt.

6.10 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

52. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 181 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Weißdornblätter mit Blüten

2 Darreichungsform

Arzneitee.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Weißdornblätter mit Blüten (AB)

3.2 Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1349.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Traditionell angewendetes pflanzliches Herz-Kreislauf-Arzneimittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Traditionell zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion.

Diese Anwendung stützt sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in dem Anwendungsgebiet.

6.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Weißdorn.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei Ansammlung von Wasser an den Fußgelenken oder in den Beinen, Schmerzen in der Herzgegend, die in die Arme, den Oberbauch oder in die Halsgegend ausstrahlen können, oder bei Atemnot ist eine sofortige ärztliche Abklärung zwingend erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht ausreichend untersucht. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen

Keine bekannt

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 1 bis 2 g geschnittene Weißdornblätter mit Blüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 3 bis 4 Mal (maximal 6 g zerkleinerte Weißdornblätter mit Blüten)

6.7 Dauer der Anwendung

Bei Auftreten von Beschwerden, die länger als vier Wochen andauern oder periodisch wiederkehren sowie bei Verschlechterung der Beschwerden, muss ein Arzt aufgesucht werden.

6.8 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

53. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 182 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Wermutkraut (AB)

2 Darreichungsform

Arzneitee.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Wermutkraut.

Die Droge muss der Monographie Wermutkraut in der Ph. Eur. entsprechen.

Der Gehalt an Thujon in der Droge muss explizit ausgewiesen sein. Bezogen auf die Tagesdosis darf der Gehalt an Thujon im Teeaufguss nicht über 6 mg liegen. Der akzeptable Gehalt an Thujon in der Droge kann auf Basis valider analytischer Daten zu Übergangsrate festgelegt werden.

3.2 Haltbarkeit

Der Gehalt an ätherischem Öl im Wermutkraut nimmt in den Behältnissen nach Abschnitt 4 um etwa 0,1 Prozent absolut pro Jahr ab. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich somit aus der Differenz des zum Zeitpunkt der Abpackung bestimmten Gehaltes an ätherischem Öl und dem durch das Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1339.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet bei Magen-Darm-Beschwerden.

6.2 Anwendungsgebiete

Traditionell bei Appetitlosigkeit und leichten Verdauungsstörungen.

Diese Anwendungen stützen sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in dem Anwendungsgebiet.

6.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Wermutkraut und anderen Korbblütlern, Verschluss und Entzündung der Gallengänge, Lebererkrankungen.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Patienten mit Gallensteinen und anderen Gallenerkrankungen müssen vor der Anwendung mit einem Arzt Rücksprache halten.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte vermieden werden.

6.5 Wechselwirkungen

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Erwachsene einschließlich Ältere

Einzelndosis: 1,0 bis 1,5 g geschnittenes Wermutkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis

Bei Appetitlosigkeit: 2 Mal täglich jeweils ca. eine halbe Stunden vor den Mahlzeiten 1 Tasse trinken.

Bei Verdauungsstörungen: 2 Mal täglich jeweils nach den Mahlzeiten 1 Tasse trinken.

6.7 Dauer der Anwendung

Nicht länger als 2 Wochen anwenden.

Bei Beschwerden, die länger als 2 Wochen andauern oder periodisch wiederkehren sowie bei Verschlechterung der Beschwerden, muss ein Arzt aufgesucht werden.

6.8 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

54. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 225 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg

2 Darreichungsform

Zäpfchen.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen, die keine Luft einschließen dürfen.

3.2 Prüfung auf Reinheit

Zersetzungsprodukte: max. 3,0 Prozent

3.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Zäpfchen deklarierten Menge an Bisacodyl.

Ist aus der Stabilitätsprüfung zur Ermittlung der Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine niedrigere untere Toleranzgrenze abzuleiten, darf diese 90,0 Prozent nicht unterschreiten.

3.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt mindestens ein Jahr.

4 Behältnisse

Zäpfchen einzeln in Aluminiumfolie verpackt oder in Kunststoffsiegelpackungen.

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

2499.98.98

5.2 Art der Anwendung

Zum Einführen in den Darm.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Text Gebrauchsinformation Bisacodyl-Suppositorien 10mg

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Bisacodyl-Suppositorien 10 mg

Wirkstoff: Bisacodyl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, müssen Bisacodyl-Suppositorien 10 mg jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

6.1 Was sind Bisacodyl-Suppositorien 10 mg und wofür werden sie angewendet?

6.2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Bisacodyl-Suppositorien 10 mg beachten?

6.3 Wie sind Bisacodyl-Suppositorien 10 mg anzuwenden?

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

6.5 Wie sind Bisacodyl-Suppositorien 10 mg aufzubewahren?

6.6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

6.1 Was sind Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg und wofür werden sie angewendet?

Abführmittel aus der Gruppe der Triarylmethane.

Anwendungsgebiete

Erwachsene

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Darmentleerung erfordern, sowie zur Darmentleerung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am Dickdarm.

Kinder ab 10 Jahren

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung.

6.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg beachten?

Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg darf nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Bisacodyl oder einen der sonstigen Bestandteile von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg sind,
- wenn Sie an einem Darmverschluss leiden. Berichten Sie daher ihrem Arzt/ihrer Ärztin Symptome wie zunehmende Bauchschmerzen, Auftreibung des Leibes, Erbrechen und Fieber sowie Windverhalt.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg ist erforderlich

- wenn Sie unter einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) leiden. Sprechen sie mit ihrem Arzt/ihrer Ärztin über eine mögliche Vorerkrankung,
- wenn Sie unter einer Störung des Flüssigkeits- oder Salzhaushaltes leiden (dies wird Ihr Arzt/Ihre Ärztin durch Befragen und ggf. eine Laboruntersuchung diagnostizieren).

Vor der Behandlung mit Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg sollten Sie versuchen, durch eine Veränderung der Ernährung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie körperliche Betätigung ihre Verstopfung zu lindern oder zu beseitigen.

Wenden Sie Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg möglichst nur kurzfristig an!

Bei Auftreten von Durchfall kann der erhöhte Flüssigkeitsverlust zur Austrocknung (Dehydrierung) führen. Dies kann unter bestimmten Umständen (z. B. bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder bei älteren Menschen) gesundheitsschädliche Auswirkungen haben. In solchen Fällen sollte die Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg unterbrochen und nur unter ärztlicher Aufsicht fortgeführt werden.

Bei Patienten, die Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg angewandt haben, wurde über Schwindelanfälle oder kurzzeitige Anfälle von Bewusstlosigkeit (Synkopen) berichtet. Nach den entsprechenden Fallberichten handelt es sich dabei vermutlich um Zustände, die entweder auf den Abführvorgang an sich, auf das Pressen oder auf Kreislaufreaktionen aufgrund von verstopfungsbedingten Unterleibsschmerzen zurückgehen.

Bei Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg mit anderen Arzneimitteln:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin oder Apotheker/Apothekerin, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin falls sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Harntreibende Mittel (z. B. zur Behandlung eines Bluthochdruckes).
- Herzglykoside (zur Behandlung einer Herzschwäche oder von Herzrhythmusstörungen).

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Fallberichte über unerwünschte Effekte in Schwangerschaft und Stillzeit vor. Kontrollierte Studien wurden nicht durchgeführt.

Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg sollten in der Schwangerschaft nicht in hoher Dosierung und nicht über längere Zeit angewendet werden. In der Stillzeit sollten Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg gar nicht angewendet werden, da ausreichende Informationen über einen eventuellen Übergang in die Muttermilch nicht vorliegen.

Kinder

Wenden Sie Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg nicht bei Kindern unter 10 Jahren an.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind durch die Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg normalerweise nicht zu erwarten. Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Bitte beachten Sie, dass Nebenwirkungen auftreten können, die das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Bisacodyl Zäpfchen 10 mg

[soweit für die zweckgemäße Anwendung erforderlich entsprechend der Excipients-Guideline resp. Besonderheitenliste]

6.3 Wie sind Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg anzuwenden?

Wenden Sie Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg immer genau nach der Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin oder Apotheker/Apothekerin nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Falls vom Arzt/von der Ärztin nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Behandlung der Verstopfung

Erwachsene und Kinder über 10 Jahren erhalten 1 Zäpfchen (entsprechend 10 mg Bisacodyl).

Bei Kindern sollten Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg nur auf ärztliche Anweisung angewendet werden.

Der Gehalt an Wirksubstanz ist bei Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg für die Verabreichung an Klein- und Kleinstkinder zu hoch. Diese sollen deshalb nicht mit Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg behandelt werden.

Zur Darmentleerung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am Dickdarm und bei Erkrankungen, die eine erleichterte Darmentleerung erfordern.

Erwachsene erhalten 1 Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg oder sollen die Zäpfchen nach den Anweisungen des Arztes anwenden.

Art der Anwendung

Die Zäpfchen sind in den Enddarm einzuführen. Der Wirkungseintritt erfolgt in der Regel nach 10 bis 30 Minuten.

Dauer der Anwendung

Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg dürfen ohne ärztliche Anweisung nur kurzfristig angewendet werden. Bei chronischer Verstopfung sollte der Arzt zu Rate gezogen werden.

Bei der Verwendung zur Darmentleerung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am Dickdarm handelt es sich in der Regel um eine Einmalanwendung.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin oder Apotheker/Apothekerin, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg eingenommen haben als Sie sollten

Eine Überdosierung kann zu Durchfall und Bauchkrämpfen sowie zu Verlusten an Flüssigkeit und Mineral-salzen führen. Falls Sie starke Beschwerden haben, fragen Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin um Rat.

Wenn Sie die Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Eine Überdosierung kann zu Durchfall führen. Falls Sie starke Beschwerden haben, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel können Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Arzneimittel können neben den erwünschten Hauptwirkungen auch unerwünschte Wirkungen, sogenannte Nebenwirkungen haben. Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg beobachtet wurden, jedoch nicht bei jedem Patienten auftreten müssen, werden im Folgenden genannt.

Häufige Nebenwirkungen

– Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit.

Gelegentliche Nebenwirkungen

– Erbrechen, Blutbeimengung im Stuhl, Bauchbeschwerden, Beschwerden am Enddarm, Schwindel.

Seltene Nebenwirkungen

– Überempfindlichkeitsreaktionen.

Häufigkeit nicht bekannt

– Schwere allergische Sofortreaktion, Schwellung von Haut und Schleimhaut, Wasserverlust, Entzündung des Dickdarms, kurzzeitige Bewusstlosigkeit (Synkope).

Die längerfristige Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen. Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg soll deshalb nur kurzfristig angewendet werden.

Bei längerdauernder oder hochdosierter Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg kann es zu erhöhten Verlusten von Wasser, Kalium- und anderen Salzen. Dies kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika und Nebennierenrinden-Steroiden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apo-theker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.5 Wie sind Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem [Etikett/Umkarton/Behältnis] nach <Verwendbar bis> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Aufbewahrungsbedingungen

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

<Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung>

Sie dürfen Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: [Beschreibung der Anzeichen von Nichtverwendbarkeit].

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6.6 Weitere Informationen

Was Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg enthält

Der Wirkstoff ist Bisacodyl.

1 Zäpfchen enthält 10 mg Bisacodyl.

Der (Die) sonstige(n) Bestandteil(e) ist (sind)

Wie Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg aussehen und Inhalt der Packung

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

7 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Laxans aus der Gruppe der Triarylmethane.

7.3 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation, bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern sowie zur Darmentleerung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am Rectum.

Kinder ab 10 Jahren:

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.

7.4 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Zur rektalen Anwendung.

Behandlung der Verstopfung

Erwachsene und Kinder über 10 Jahren erhalten 1 Zäpfchen (entsprechend 10 mg Bisacodyl).

Bei Kindern sollten Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg nur auf ärztliche Anweisung angewendet werden.

Der Wirkstoffgehalt ist bei Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg für die Verabreichung an Klein- und Kleinstkinder zu hoch. Diese sollen deshalb nicht mit Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg behandelt werden.

Bei Erkrankungen, die eine erleichterte Darmentleerung erfordern

Erwachsene erhalten 1 Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg.

Zur Darmentleerung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am Rectum

Eine vollständige Darmentleerung ist immer unter ärztlicher Überwachung durchzuführen. Der behandelnde Arzt legt die benötigten Laxanzien unter Berücksichtigung der besonderen Gegebenheiten jeweils im Einzelfall fest.

Die Zäpfchen werden in den Enddarm eingeführt. Der Wirkungseintritt erfolgt ca. 10–30 Minuten nach Einführen des Zäpfchens.

Ohne diagnostische Abklärung sollte die Anwendung von Abführmitteln nur kurzzeitig erfolgen. Die längerfristige Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.

Bei chronischer Verstopfung sollte eine differential-diagnostische Abklärung erfolgen.

7.5 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Bisacodyl oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Darmobstruktion, Ileus oder akute Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes.

7.6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg sollten nicht angewendet werden bei akut-entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen, sowie bei Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts.

Die Anwendung von Abführmitteln soll bei Verstopfung nur kurzfristig erfolgen.

Im Allgemeinen wird eine Behandlung mit Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg erst dann empfohlen, wenn mit langfristigen Maßnahmen, wie der Veränderung der Ernährung (ballast- und quellstoffreiche Kost sowie ausreichende Flüssigkeitszufuhr) und des Lebensstils (z. B. ausreichende körperliche Bewegung) kein, oder noch kein ausreichender Erfolg erzielt werden kann.

Ein erhöhter intestinaler Flüssigkeitsverlust kann zur Dehydrierung führen und Symptome wie Durst und Oligurie hervorrufen. Dies kann unter bestimmten Umständen (z. B. bei niereninsuffizienten oder älteren Patienten) gesundheitsschädliche Auswirkungen haben. In solchen Fällen sollte die Einnahme von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg unterbrochen und nur unter ärztlicher Aufsicht fortgeführt werden.

Patienten berichteten von Blutbeimengungen im Stuhl (Hämatochezie), diese wurden im Allgemeinen als schwach und selbstlimitierend beschrieben.

Über Schwindel und/oder Synkope unter der Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg wurde berichtet. Hierzu verfügbare Informationen legen den Schluss nahe, dass es sich um eine Defäkations-Synkope oder eine vasovagale Antwort auf Schmerzen im Bauchraum handelt, die durch die Verstopfung bedingt sind. Ein Kausalzusammenhang mit der Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg ist nicht notwendigerweise gegeben.

Kinder

Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg dürfen bei Kindern unter 10 Jahren aufgrund des Wirkstoffgehaltes nicht angewendet werden.

Bei Kindern und bei chronischer Verstopfung sollte vor der Anwendung eine differentialdiagnostische Abklärung erfolgen.

7.7 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg können den Kaliumverlust durch andere Arzneimittel (z. B. Diuretika) verstärken. Die Empfindlichkeit gegenüber herzwirksamen Glykosiden kann durch die Kaliumverluste verstärkt werden.

7.8 Schwangerschaft und Stillzeit:

Es liegen keine Fallberichte über unerwünschte Effekte in Schwangerschaft und Stillzeit vor. Kontrollierte Studien wurden nicht durchgeführt.

Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg sollten in der Schwangerschaft nicht in hohen Dosen und über längere Zeit angewendet werden.

In der Stillzeit sollten Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg nicht angewendet werden, da ausreichende Informationen über einen eventuellen Übergang in die Muttermilch nicht vorhanden sind.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen werden durch die Einnahme von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg normalerweise nicht erwartet.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Allerdings sollten Patienten darauf hingewiesen werden, dass Nebenwirkungen wie Schwindel und/oder Synkopen auftreten können. Wenn abdominale Krämpfe auftreten, sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

7.10 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Bauchschmerzen und Diarrhö. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Dehydratation

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen, Blutbeimengung im Stuhl (Hämatochezie), Bauchbeschwerden, anorektale Beschwerden

Nicht bekannt: Colitis

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel

Nicht bekannt: Synkope

Die längerfristige Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen. Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg sollten deshalb nur kurzfristig angewendet werden.

Bei längerdauernder oder hochdosierter Anwendung von Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg kann es zu erhöhten Verlusten von Wasser, Kalium- und anderen Salzen kommen. Dies kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika und Nebennierenrinden-Steroiden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

7.11 Überdosierung

Bei Überdosierung kann es zu Diarrhö und abdominalen Krämpfen mit klinisch relevanten Verlusten an Flüssigkeit, Kalium und anderen Elektrolyten kommen.

Die Therapie richtet sich nach den vorherrschenden Symptomen. Gegebenenfalls sind bilanzierende Maßnahmen wie der Ausgleich von Wasser und Elektrolytverlusten zu erwägen.

Hinweis

Allgemein ist von Laxanzien (z. B. Bisacodyl-Zäpfchen 10 mg) bekannt, dass sie bei chronischer Überdosierung zu chronischer Diarrhö, abdominalen Schmerzen, Hypokaliämie, sekundärem Hyperaldosteronismus und renalen Calculi führen. In Verbindung mit chronischem Laxanzien-Abusus wurde ebenfalls über renale tubuläre Schädigungen, metabolische Alkalose und durch Hypokaliämie bedingte Muskelschwäche berichtet.

7.12 Pharmakologische Eigenschaften

7.12.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Bisacodyl ist ein Laxans aus der Gruppe der Triarylmethane, das nach Metabolisierung die Resorption von Wasser hemmt und die Sekretion von Wasser und Elektrolyten steigert. Daraus ergeben sich eine Konsistenzverminderung und eine Volumenvermehrung des Stuhls sowie eine Anregung der Peristaltik.

7.12.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisacodyl wird durch Enzyme der Dünndarmschleimhaut hydrolysiert, das entstehende Desacetyl-bisacodyl wird resorbiert und als Glukuronid biliär sezerniert. Durch bakterielle Spaltung entsteht im Kolon die Wirkform, das freie Diphenol. Der enterohepatische Kreislauf erklärt den gegenüber der oralen Anwendung schnelleren Wirkungseintritt der rektalen Darreichungsform.

Bisacodyl wird vorwiegend im Stuhl als Desacetyl-bisacodyl ausgeschieden, ein kleiner Teil wird als Glukuronid renal eliminiert.

Über Plasmaspiegel und Plasmaproteinbindung liegt kein Erkenntnismaterial vor.

7.12.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Bisacodyl zeigte in vitro (Ames-Test) und in vivo (Mikrokerntest bei der Ratte) keine mutagenen Wirkungen.

d) Reproduktionstoxikologie

Bei der Ratte wurden oberhalb einer Dosis von 10 mg/kg/Tag embryotoxische Wirkungen beobachtet; Hinweise auf ein mögliches teratogenes Potential von Bisacodyl gab es nicht.

7.13 Pharmazeutische Angaben

Liste der sonstigen Bestandteile

[Die Liste der sonstigen Bestandteile ist aufzuführen].

Inkompatibilitäten.

Dauer der Haltbarkeit.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

Art und Inhalt des Behältnisses.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

55. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 232 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg

2 Darreichungsform

Tabletten.

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Etilefrinhydrochlorid	5,00 mg
-----------------------	---------

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat	35,00 mg
--------------------	----------

Mikrokristalline Cellulose	76,00 mg
----------------------------	----------

Croscarmellose-Natrium	1,50 mg
------------------------	---------

Stearinsäure	1,50 mg
--------------	---------

Hochdisperses Siliciumdioxid	1,00 mg
------------------------------	---------

4 Herstellungsvorschrift

Etilefrinhydrochlorid wird mit der Hälfte der benötigten Menge Lactose-Monohydrat im Intensivmischer vorgemischt. Diese Vormischung wird mit dem Rest an Lactose-Monohydrat sowie den benötigten Mengen an mikrokristalliner Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Stearinsäure und hochdisperssem Siliciumdioxid bis zur Homogenität gemischt. Die pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit einer Masse von 120 mg verpresst. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse nach Abschnitt 7 abgefüllt.

Hinweis:

Pressmischung und Bulkware sind dicht verschlossen und vor Licht geschützt aufzubewahren.

5 Inprozesskontrollen

Überprüfung der Tablettenmasse:	120 mg ± 6 mg
---------------------------------	---------------

Bruchfestigkeit (AB 2.9.8):	40–60 N.
-----------------------------	----------

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Etilefrinhydrochlorid

Zusätzliche Reinheitsprüfung:

Palladium: höchstens 1 ppm

Der Gehalt an Palladium wird mit Hilfe der Atomabsorptionsspektroskopie (AB 2.2.23, Methode II) bestimmt.

Untersuchungslösung: 2,50 g Substanz werden in einer Mischung aus 0,3 Volumenteilen Salpetersäure R und 99,7 Volumenteilen Wasser R zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Palladium-Lösung (0,5 ppm PDS) R durch Verdünnen mit einer Mischung aus 0,3 Volumenteilen Salpetersäure R und 99,7 Volumenteilen Wasser R hergestellt.

Die Absorption wird bei 247,6 nm unter Verwendung einer Palladium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einem Graphitofen als Atomisierungseinrichtung gemessen.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis fast weiß, nichtüberzogene schnell freisetzende Tabletten, die den Anforderungen der Monographie Tabletten der jeweils gültigen Ausgabe des Arzneibuches entsprechen.

Druckfestigkeit: (AB 2.9.8):	≥ 30 N
------------------------------	--------

Friabilität: (AB 2.9.7):	≤ 1,0 % (m/m)
--------------------------	---------------

6.2.2 Wirkstofffreisetzung (AB 2.9.3)

Innerhalb von 15 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Etilefrinhydrochlorid freigesetzt sein.

Prüfflüssigkeit:	900 ml Pufferlösung pH 1,2 ²⁾
Apparatur:	Blattrührer
Umdrehungsgeschwindigkeit:	50 U/min
Zeitdauer:	15 min
Bestimmungsmethode:	UV-Vis-Spektroskopie (AB 2.2.25)

Die Absorption der filtrierten – und wenn erforderlich – mit der Prüfflüssigkeit in geeigneter Weise verdünnten Untersuchungslösung wird im Maximum bei etwa 214 nm gegen die Prüfflüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung der Menge des freigesetzten Wirkstoffs erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung bekannten Gehalts eines als Standard geeigneten Etilefrinhydrochlorids in der Prüfflüssigkeit.

Die Forderung ist erfüllt, wenn

- jede von 6 geprüften Tabletten mindestens 85 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Etilefrinhydrochlorid freisetzt (Stufe 1)

oder

- der sich aus 12 Tabletten (die 6 Tabletten aus Stufe 1 und 6 weitere Tabletten) ergebende Mittelwert des freigesetzten Etilefrinhydrochlorids mindestens 80 Prozent der deklarierten Menge beträgt und gleichzeitig keine der geprüften Tabletten weniger als 65 Prozent der deklarierten Menge freisetzt (Stufe 2).

6.2.3 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB 2.2.25).

Untersuchungslösung: Eine Tablette wird in einen 20-ml-Meßkolben gegeben, mit ca. 15 ml verdünnter Salzsäure R1 versetzt und 15 min im Ultraschallbad behandelt. Nach dem Temperieren auf 20 °C wird mit verdünnter Salzsäure R1 bis zur Marke aufgefüllt, durchmischt und über ein Membranfilter filtriert.

Referenzlösung: Es wird in gleicher Weise wie bei der Untersuchungslösung eine Lösung bereitet, die 0,25 mg eines als Standard geeigneten Etilefrinhydrochlorids enthält.

Kompensationsflüssigkeit: Verdünnte Salzsäure R1.

Von der Untersuchungs- und der Referenzlösung werden die Spektren im Wellenlängenbereich von 220 bis 400 nm aufgezeichnet.

Die Spektren besitzen bei derselben Wellenlänge (272 ± 2 nm) ein Absorptionsmaximum.

Die unter Gehaltsbestimmung (siehe Abschnitt 6.2.6) erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet. Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und ungefähre Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung a.

Eine Tablette wird ca. 15 min im Ultraschallbad mit 10 ml Wasser R extrahiert. Die Lösung wird filtriert. 2 ml des Filtrats geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.2.4 Prüfsubstanz

20 Tabletten, aus denen nach dem Wiegen die Durchschnittsmasse bestimmt wurde, werden homogen verrieben.

6.2.5 Prüfung auf Reinheit

Etilefrin: Höchstens 0,4 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Etilefrinhydrochlorid.

Unbekannte Nebenprodukte: Einzelnen höchstens je 0,2 Prozent, gesamt höchstens 1,0 Prozent, bezogen auf die deklarierte Menge an Etilefrinhydrochlorid.

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29), wie unter Abschnitt 6.2.6 Gehaltsbestimmung beschrieben. Als Referenzlösung wird die dort genannte Referenzlösung B verwendet.

Je 15 µl Untersuchungs- und Referenzlösung werden abwechselnd 6 Mal eingespritzt. Die Flächenwerte der auszuwertenden Peaks werden gemittelt.

²⁾ 1 g Natriumchlorid R in einen 500-ml-Meßkolben einwiegen, in 300 ml Wasser R lösen und 3,5 ml Salzsäure R zugeben. Mit Wasser R zur Marke auffüllen und auf pH 1,2 einstellen.

Die Bestimmung darf nur ausgewertet werden, wenn die relative Standardabweichung der Peakflächen in der Referenzlösung B1 höchstens 10,0 Prozent beträgt.

µg Nebenprodukte pro Tablette:

$$x = \frac{F_U \cdot C_R \cdot V_U \cdot G_R \cdot \bar{X}}{F_R \cdot E_U}$$

F_U = Peak-Fläche des Nebenprodukts im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_R = Peak-Fläche des dazugehörigen Nebenprodukts im Chromatogramm der Referenzlösung B

C_R = Konzentration des dazugehörigen Standards in der Referenzlösung B (µg/ml)

V_U = Volumen der Probelösung (ml)

E_U = Einwaage an Prüfsubstanz für die Untersuchungslösung (mg)

\bar{X} = Durchschnittsmasse der Tabletten (mg)

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards (Gehalt/100)

6.2.6 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Etilefrinhydrochlorid.

Bestimmung:

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB 2.2.29).

Untersuchungslösung: Eine ca. 5 mg Etilefrinhydrochlorid entsprechende Menge Prüfsubstanz, genau gewogen, wird in einem 10-ml-Meßkolben mit ca. 7 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Salzsäure (0,1 mol·l⁻¹) und Methanol R versetzt. Nach 15 min im Ultraschallbad wird auf 20 °C temperiert und mit der Lösungsmittelmischung zur Marke aufgefüllt. Nach dem Durchmischen wird die Suspension filtriert. Das klare Zentrifugat dient als Untersuchungslösung.

Referenzlösung A: Etwa 5 mg eines als Standard geeigneten Etilefrinhydrochlorids, genau gewogen, werden in einem 10-ml-Meßkolben mit ca. 7 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Salzsäure (0,1 mol·l⁻¹) und Methanol R versetzt. Nach 15 min im Ultraschallbad wird auf 20 °C temperiert und mit der Lösungsmittelmischung zur Marke aufgefüllt und durchmischt.

Referenzlösung B: Etwa 1 mg eines als Standard geeigneten Etilefrons, genau gewogen, werden in einem 100-ml-Meßkolben mit ca. 80 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Salzsäure (0,1 mol·l⁻¹) und Methanol R versetzt. Nach 15 min im Ultraschallbad wird auf 20 °C temperiert und mit der Lösungsmittelmischung zur Marke aufgefüllt und durchmischt.

Referenzlösung B1: 1,0 ml Referenzlösung B wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen Salzsäure (0,1 mol·l⁻¹) und Methanol R zu 20,0 ml verdünnt. (Referenzlösung B1 = Bestimmungsgrenze = 0,1 %).

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,25 m Länge und 4,6 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm),
- einer Mischung der mobilen Phasen A und B unter Einsatz der Gradientenelution.

Mobile Phase A: Acetonitril R

Mobile Phase B: 1,36 g Kaliumdihydrogenphosphat R und 2,34 g n-Octansulfonsäure-Na-Salz werden in Wasser R zu 1 l gelöst. Die Lösung wird auf pH 2,5 eingestellt.

Zeit (min)	Mobile Phase A (V/V)	Mobile Phase B (V/V)	Durchfluss
Start	17 %	83 %	1,0 ml/min
bis 24 min	31 %	69 %	1,3 ml/min
bis 32 min	60 %	40 %	1,5 ml/min
bis 36 min	60 %	40 %	1,5 ml/min
bis 37 min	17 %	83 %	1,0 ml/min
44 min			Stopp

- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 215 nm.

Die Temperatur der Säule wird bei 40 °C gehalten.

Werden die Chromatogramme unter den vorgeschriebenen Bedingungen aufgezeichnet, betragen die Retentionszeiten für Etilefrin ca. 14 min, für Etilefron ca. 15,3 min, für Norfenefrin ca. 11,4 min, für Phenylephrin ca. 12,4 min und für unbekannte Nebenprodukte ab ca. 5,5 min.

Je 15 µl Untersuchungs- und Referenzlösung A werden abwechselnd 6 Mal eingespritzt. Die Flächenwerte des Hauptpeaks beider Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Etilefrinhydrochlorid nach der Methode des externen Standards berechnet.

Die Bestimmung darf nur ausgewertet werden, wenn die relative Standardabweichung der Peakflächen von Etilefrin in der Referenzlösung A höchstens 2,0 Prozent beträgt.

mg Etilefrinhydrochlorid pro Tablette:

$$\chi = \frac{F_U \cdot E_R \cdot G_R \cdot \bar{X}}{F_R \cdot E_U}$$

F_U = Peak-Fläche des Etilefrins im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_R = Peak-Fläche des Etilefrins im Chromatogramm der Referenzlösung A

E_U = Einwaage an Prüfsubstanz für die Untersuchungslösung (mg)

E_R = Einwaage an Standard für die Referenzlösung A (mg)

\bar{X} = Durchschnittsmasse der Tabletten (mg)

G_R = Faktor zur Berücksichtigung des Gehalts des Standards (Gehalt/100).

6.2.7 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Verbundpackstoff.

Material: Aluminiumfolie von 0,02 mm Dicke mit ca. 7 g/m² Heißsieglack auf Vinyl-/Acryl-Basis sowie opake Hart-PVC-Tiefziehfolie von 0,2 mm Dicke, einseitig beschichtet mit 40 g/m² PVDC.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2899.99.98

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Blutdrucksteigerndes Arzneimittel

9.2 Anwendungsgebiete

Kreislaufregulationsstörungen mit erniedrigtem Blutdruck (Hypotonie), die bei Änderung der Körperlage (z. B. beim Aufstehen vom Liegen oder Sitzen) mit Beschwerden wie Schwindel, Schwächegefühl, Blässe, Schweißausbruch, Flimmern oder Schwarzwerden vor den Augen sowie mit einem deutlichen Blutdruckabfall ohne einen Anstieg der Herzschlagrate einhergehen.

9.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg nicht einnehmen?

Sie dürfen Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg nicht einnehmen:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Etilefrinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 3 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- bei Kreislaufregulationsstörungen mit erniedrigtem Blutdruck, wenn Blutdruck und Herzschlagrate im Stehtest ansteigen (hypertoner Reaktion),
- bei Bluthochdruck (Hypertonie),
- bei Entgleisung einer Schilddrüsenüberfunktion (Thyreotoxikose),
- bei Geschwulst der Nebenniere (Phäochromozytom),
- bei Erhöhung des Augeninnendruckes (Engwinkelglaukom),
- bei Entleerungsstörungen der Harnblase mit Restharnbildung, insbesondere bei Vergrößerung der Vorsteherdrüse (Prostataadenom),
- bei Verhärtung der Blutgefäße (sklerotische Gefäßveränderungen),
- bei starker Verengung der Herzkranzgefäße mit Sauerstoffmangel am Herzen (koronare Herzerkrankung),
- bei unzureichender Pumpfunktion des Herzens (dekompensierte Herzinsuffizienz),
- bei Herzrhythmusstörungen mit stark beschleunigter Herzschlagrate (tachykarde Herzrhythmusstörungen),
- bei Verengung an den Herzklappen (Herzklappenstenose) oder einer Verengung der großen Arterien,

- bei einer speziellen Erkrankung des Herzmuskels, die mit übermäßigem und einengendem Wachstum des Herzmuskels einhergeht (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie),
- in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit),
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit),
- Kinder unter 2 Jahren; für diese Patientengruppe stehen Etilefrinhydrochlorid Tropfen zum Einnehmen zur Verfügung,
- bei seltenen angeborenen Gegebenheiten, die eine Unverträglichkeit mit einem Bestandteil des Arzneimittels beinhalten können.

Wann dürfen Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg nur unter speziellen Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht anwenden dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie sollten Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle einnehmen bei:

- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus),
- Schilddrüsenüberfunktion,
- erhöhtem Calciumgehalt des Blutes (Hyperkalzämie),
- erniedrigtem Kaliumgehalt des Blutes (Hypokaliämie),
- schweren Funktionsstörungen der Niere,
- einer bestimmten Herzerkrankung infolge einer Lungenerkrankung (Cor pulmonale),
- Herzrhythmusstörungen,
- schweren Erkrankungen, die das Herz und die Blutgefäße betreffen.

In diesen Fällen sollten Sie sich von Ihrem Arzt beraten und untersuchen lassen, ehe Sie mit der Einnahme von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg beginnen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg dürfen in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Ab dem 4. Schwangerschaftsmonat ist eine Einnahme möglich, wenn der behandelnde Arzt dies befürwortet.

Stillzeit

Während der Stillzeit dürfen Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg nicht eingenommen werden, da ein Übertritt in die Muttermilch nicht auszuschließen ist und bei Säuglingen keine Erfahrungen vorliegen.

Zeugungs- und Gebärfähigkeit

Es wurden keine tierexperimentellen Studien im Hinblick auf die Zeugungs- und Gebärfähigkeit durchgeführt. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die menschliche Zeugungs- und Gebärfähigkeit durchgeführt.

Kinder

Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg dürfen bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden. Für diese Patientengruppe stehen Etilefrinhydrochlorid Tropfen zur Verfügung.

Hinweis

Die Anwendung von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Bitte nehmen Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Bitte beachten Sie, dass Nebenwirkungen auftreten können, die das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen theoretisch beeinträchtigen könnten.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Arzneimittel, die die Wirkung von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg beeinflussen können

Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen	Mögliche Wirkung
Arzneimittel zur Blutdrucksenkung: Reserpin, Guanethidin	Wirkungsverstärkung von Etilefrinhydrochlorid (unerwünschter Blutdruckanstieg)
Bestimmte Arzneimittel zur Blutdruckerhöhung: Mineralokortikoide	
Arzneimittel zur Behandlung von seelischen Verstimmungen und neurologischen Erkrankungen (z. B. Parkinson-Erkrankung): trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer	Anstieg der Herzschlagrate
Andere Arzneimittel, die die Wirkung des sympathischen Nervensystems nachahmen (Sympathomimetika), wie z. B. Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegsverengungen Schilddrüsenhormone Arzneimittel zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika)	Blutdruckabfall bzw. -anstieg mit verlangsamter Herzschlagrate (Bradykardie)
Arzneimittel zur Behandlung von Kreislaufstörungen, Migräne, Spannungskopfschmerzen: Dihydroergotamin	
Krampflösende Arzneimittel: Atropin (z. B. vor Narkosen oder bei Harnblasenbeschwerden)	
Arzneimittel zur Blutdrucksenkung: Alpha- bzw. Beta-Rezeptorenblocker	

Arzneimittel, deren Wirkung durch Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg beeinflusst werden kann

Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen	Mögliche Wirkung
Arzneimittel zur Behandlung einer Zuckerkrankheit (Antidiabetika)	Blutzuckersenkung wird vermindert
Arzneimittel zur Behandlung von Herzmuskelschwäche (herzwirksame Glykoside): z. B. Digitalis	mögliches Auftreten von Herzrhythmusstörungen
Narkosemittel zur Inhalation: halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Halothan	

Welche Genussmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Anwendung von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg sollte Alkoholgenuss möglichst vermieden werden.

9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel und wie oft sollten Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg einnehmen?

Erwachsene und Kinder über 6 Jahren:

3 Mal täglich 1 bis 2 Tabletten Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg. Dies entspricht einer Tagesdosis von 15 bis 30 mg Etilefrinhydrochlorid.

Kinder zwischen 2 und 6 Jahren:

3 Mal täglich ½ bis 1 Tablette Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg. Dies entspricht einer Tagesdosis von 7,5 bis 15 mg Etilefrinhydrochlorid.

Wie und wann sollten Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg einnehmen?

Nehmen Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg vorzugsweise vor dem Essen mit einem Glas Flüssigkeit ein.

Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg sollten nicht am späten Nachmittag oder Abend eingenommen werden, da ihre anregende Wirkung das Einschlafen erschweren kann.

Wie lange sollten Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg anwenden?

Die Notwendigkeit der Einnahme von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg sollte regelmäßig überprüft werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg zu stark oder zu schwach ist.

9.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Wenn Sie eine größere Menge Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg eingenommen haben als Sie sollten

Bei einer Überdosierung von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg können folgende Vergiftungserscheinungen auftreten:

- starke Beschleunigung des Herzschlags (Tachykardie),
- Herzrhythmusstörungen,
- Blutdruckanstieg (eventuell mit Kopfschmerzen),
- Schweißausbruch,
- Erregung,
- Übelkeit,
- Erbrechen.

Bitte informieren Sie dann sofort Ihren Arzt. Er wird über die Notwendigkeit der Entfernung des Arzneimittels aus dem Magen-Darm-Trakt und der Gabe von medizinischer Kohle entscheiden.

In schweren Fällen kann eine intensivmedizinische Überwachung und Behandlung notwendig werden.

Wenn Sie die Einnahme von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg vergessen haben

Nehmen Sie beim nächsten Mal nicht etwa die doppelte Menge ein, sondern führen Sie die Einnahme, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Wenn Sie die Einnahme von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg abbrechen

Bei Unterbrechen oder vorzeitigem Absetzen der Behandlung ist mit dem Wiederauftreten der Beschwerden zu rechnen.

9.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeit (allergische Reaktion)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Unruhe, Schlaflosigkeit, Muskelzittern (Tremor), Schwindel

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen (Palpitationen), beschleunigter Herzschlag (Tachykardie), Herzrhythmusstörungen mit Extraschlägen (ventrikuläre Herzrhythmusstörungen)

Häufigkeit nicht bekannt: Druckgefühl über dem Herzen (pektanginöse Beschwerden), Blutdruckanstieg (evtl. mit Kopfschmerzen)

Magen-Darm-Trakt

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden

Gelegentlich: Übelkeit

Allgemeine Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Vermehrte Schweißbildung

Maßnahmen, wenn Sie von Nebenwirkungen betroffen sind

Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollten Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg nicht nochmals einnehmen und Ihren Arzt um Rat fragen.

Falls eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten sollte, nehmen Sie Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg nicht nochmals ein und benachrichtigen Sie bitte sofort einen Arzt, damit er je nach Schweregrad gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apo-theker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.9 Hinweis

Nicht über 25 °C aufbewahren.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Sympathomimetikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Kreislaufregulationsstörungen mit Hypotonie, die im Stehtest mit Beschwerden wie Schwindel, Schwächegefühl, Blässe, Schweißausbruch, Flimmern oder Schwarzwerden vor den Augen sowie mit einem deutlichen Blutdruckabfall ohne einen Anstieg der Herzschlagrate einhergehen.

10.4 Gegenanzeigen

Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Etilefrinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 3 genannten sonstigen Bestandteile,
- hypotonen Kreislaufregulationsstörungen mit hypertoner Reaktion im Stehtest,
- Hypertonie,
- Thyreotoxikose,
- Phäochromozytom,
- Engwinkelglaukom,
- Entleerungsstörungen der Harnblase, insbesondere bei Prostataadenom,
- sklerotischen Gefäßveränderungen,
- koronarer Herzkrankheit,
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- tachykarden Herzrhythmusstörungen,
- Herzklappenstenose und Stenose der großen Arterien,
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- Erstes Trimenon der Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- Kinder unter 2 Jahren; für diese Patientengruppe stehen Etilefrinhydrochlorid Tropfen zum Einnehmen zur Verfügung,
- seltene angeborene Konditionen, die eine Unverträglichkeit mit einem Bestandteil des Arzneimittels beinhalten können.

Vorsicht bei der Anwendung von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg ist geboten bei:

- Diabetes mellitus,
- Hyperthyreose,
- Hyperkalzämie,
- Hypokaliämie,
- schweren Nierenfunktionsstörungen,
- Cor pulmonale,

- Herzrhythmusstörungen,
- schweren kardiovaskulären Erkrankungen.

Hinweis

Die Anwendung von Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption sollten Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg nicht einnehmen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Schwangerschaft

Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg sind in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft kontraindiziert, da die klinischen Daten unvollständig sind und die präklinischen Daten einen teratogenen Effekt gezeigt haben (s. a. 10.12.2 Toxikologische Eigenschaften).

Ab dem 4. Schwangerschaftsmonat ist eine Einnahme möglich, wenn der behandelnde Arzt dies befürwortet. Etilefrinhydrochlorid kann die uteroplazentare Durchblutung beeinträchtigen und zu Gebärmuttererschläffungen führen.

Stillzeit

Während der Stillzeit sind Etilefrinhydrochlorid-Tabletten 5 mg kontraindiziert, da ein Übergang von Etilefrinhydrochlorid in die Muttermilch nicht auszuschließen ist und bei Säuglingen keine Erfahrungen vorliegen (siehe a. 10.12.2 Toxikologische Eigenschaften).

Fertilität

Präklinische Studien im Hinblick auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die menschliche Fertilität durchgeführt.

10.5 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Unruhe, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindel

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, auch ventrikulär

Häufigkeit nicht bekannt: pektanginöse Beschwerden, Blutdruckanstieg (evtl. mit Kopfschmerzen)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden

Gelegentlich: Übelkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit nicht bekannt: Diaphoresis

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Etilefrinhydrochlorid ist ein vorwiegend direkt und peripher wirkendes Sympathomimetikum vom Phenylethylamin-Typ mit Affinität zu adrenergen Alpha- und Beta-Rezeptoren.

Die Blutdrucksteigerung ist neben der durch Alpha-Adrenozeptorenstimulation bedingten Vasokonstriktion auf die positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung am Herzen, infolge eines betasympathomimetischen Effektes, zurückzuführen.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an Maus und Ratte durchgeführt. Bei oraler Applikation ergab sich eine LD₅₀ von 345 mg/kg bzw. 187 mg/kg, bei i.v. – Applikation von 10,5 mg/kg bzw. 5,3 mg Etilefrinhydrochlorid/kg.

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratte und Hund durchgeführt. Es ergaben sich keine Hinweise auf toxische Nebenwirkungen.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen auf ein mutagenes Risiko von Etilefrin liegen nicht vor.

Untersuchungen auf ein Tumor erzeugendes Potential von Etilefrin liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

Im Tierversuch ergaben sich bei einer Spezies (Kaninchen) Hinweise auf teratogene Schädigungen (Gaumenspalten) in hohen Dosierungen. Bei der Ratte traten Retardierungserscheinungen ab 30 mg/kg auf.

Untersuchungen zum Übergang von Etilefrin in die Muttermilch liegen nicht vor.

10.12.3 Pharmakokinetik

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Etilefrin nach oraler Gabe wird maßgeblich durch First-pass-Extraktion in der Darmwand bestimmt. Für die Tabletten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Etilefrin nach oraler Applikation von ca. 12 Prozent.

Verteilung

Ca. 23 Prozent des Wirkstoffs sind an Plasmaproteine gebunden.

Der Wirkstoff konnte in Untersuchungen bei der Ratte mit der radioaktiv markierten Substanz die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Es ist nicht bekannt, ob Etilefrin die Plazenta-Schranke überwindet oder in die Muttermilch gelangt.

Biotransformation

Etilefrin wird fast vollständig metabolisiert und vorwiegend als Schwefelsäurekonjugat renal eliminiert. Es gibt keinen Hinweis auf aktive Metaboliten.

Elimination

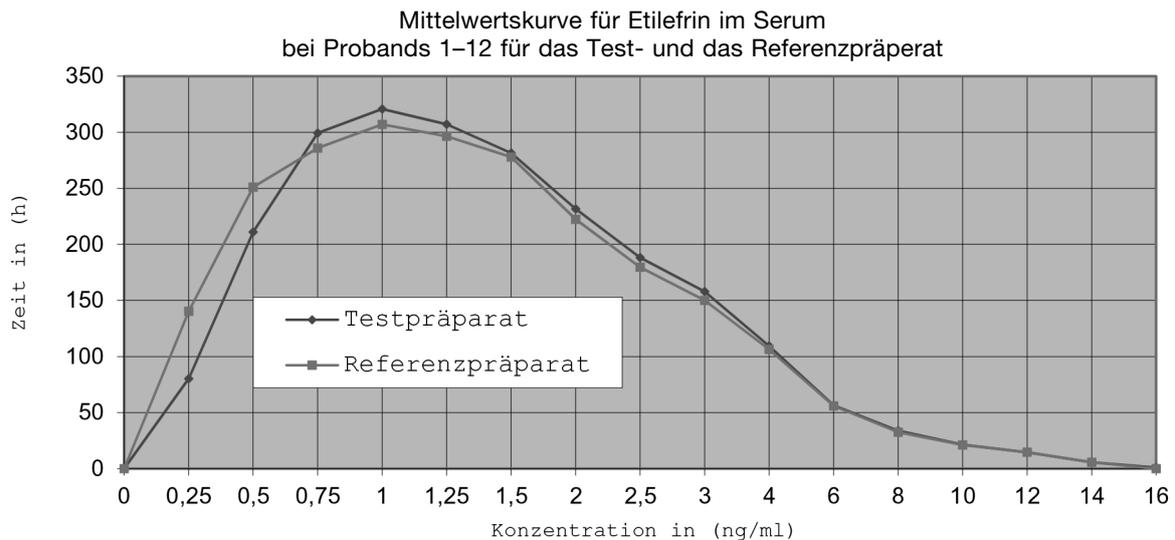
Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa 2 Stunden. Nach Verabreichung von Tritium-markiertem Etilefrin konnten 75 bis 80 Prozent der Radioaktivität im Urin wiedergefunden werden.

Da Etilefrin und seine Konjugate größtenteils renal ausgeschieden werden, können bei Patienten mit Nierensuffizienz möglicherweise die Konjugate akkumulieren.

10.12.4 Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 2002 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat	90 %-Konfidenzintervall
Maximale Plasmakonzentration: C _{max} : [ng/ml]	334 (19)	347 (27)	89 %-104 %
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration: t _{max} : [h]	0,9 ± 0,25	0,9 ± 0,36	
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve: AUC _{0-∞} t: [ng·h/ml]	1 203 (14)	1 184 (16)	97 %-106 %



Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

10.13 Sonstige Hinweise

Keine.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

56. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 237 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weißer, nichtüberzogene ungepufferte Tabletten (event. mit Bruchkerbe und teilbar), die nur schwach nach Essigsäure riechen dürfen.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB V.5.4)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Acetylsalicylsäure aufgelöst sein.

Prüf Flüssigkeit: 500 ml 0,05 M-Acetatpuffer³⁾

Apparatur: Drehkörbchen

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min

3.3 Prüfung auf Reinheit

Salicylsäure: höchstens 0,3 Prozent.

3.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Acetylsalicylsäure.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Acetylsalicylsäure.

3.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt mindestens 1 Jahr.

4 Behältnisse

Behältnisse aus Braunglas oder Verbundpackstoffen als geeignete kindergesicherte Verpackung.

³⁾ 2,99 g Natriumacetat R und 1,66 ml wasserfreie Essigsäure R werden in Wasser zu 1 000 ml gelöst. Der pH-Wert des Puffers beträgt 4,5 ± 0,05.

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

1899.98.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel aus der Gruppe der entzündungshemmenden Substanzen.

6.2 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen,
- Fieber.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes eingenommen werden.

Hinweise:

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann eingenommen werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Bitte beachten Sie die Angaben für Kinder (siehe Abschnitt 6.4).

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nicht einnehmen?

Sie dürfen Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nicht einnehmen:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Acetylsalicylsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sind,
- wenn Sie in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer (bestimmte Mittel gegen Schmerzen, Fieber oder Entzündungen) mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise überempfindlich reagiert haben,
- bei Magen-Darm-Blutung (Perforation) oder -durchbruch in der Vorgeschichte im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR),
- bei bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren (peptischen Ulzera) oder Blutungen mit mindestens zwei unterschiedlichen Episoden nachgewiesener Geschwüre oder Blutung,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Leber- und Nierenversagen,
- bei schwerer Herzmuskelschwäche (schwere Herzinsuffizienz),
- wenn Sie gleichzeitig 15 mg oder mehr Methotrexat pro Woche einnehmen,
- in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft.

Wann dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen:

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika (bestimmte Mittel gegen Rheuma oder Entzündungen) oder andere Allergie auslösende Stoffe,
- bei Bestehen von Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen,
- bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
- bei Bluthochdruck und Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz),
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. die Ziehung eines Zahnes); es kann zur verstärkten Blutungsneigung kommen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Zahnarzt, wenn Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg eingenommen haben.

Acetylsalicylsäure gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln (nicht-steroidale Antirheumatika), die die Fruchtbarkeit von Frauen beeinträchtigen können. Diese Wirkung ist nach Absetzen des Arzneimittels reversibel (umkehrbar).

Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt

Eine gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern, einschließlich so genannten COX-Hemmern (Cyclooxygenase-2-Hemmern), die u. a. gegen rheumatische Beschwerden eingesetzt werden, ist zu vermeiden.

Bei älteren Patienten treten Nebenwirkungen nach Anwendung von nicht-steroidalen Entzündungshemmern vermehrt auf, insbesondere Blutungen im Magen- und Darmbereich, die lebensbedrohlich sein können.

Von Blutungen, Geschwürbildung und Durchbrüche (Perforationen) im Magen-Darm-Bereich, die zum Tode führen können, wurde im Zusammenhang mit der Einnahme aller nicht-steroidaler Entzündungshemmer berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende Ereignisse im Magen-Darm-Trakt in der Vorgeschichte zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Das Risiko hierfür ist mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Geschwüren in der Vorgeschichte, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Durchbruch und bei älteren Patienten erhöht. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Hier sollte eine Kombinationstherapie mit Magenschleimhaut-schützenden Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden. Dies empfiehlt sich auch für Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko einer Erkrankung des Magen-Darmtraktes erhöhen. (Siehe Abschnitt 6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.)

Patienten, insbesondere in höherem Alter, die eine Vorgeschichte von Nebenwirkungen am Magen-Darm-Trakt aufweisen, sollten jedes ungewöhnliche Symptom im Bauchraum insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für die Bildung von Geschwüren oder Blutungen erhöhen, z. B. Kortikoide, blutgerinnungshemmende Arzneimittel wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, die u. a. zur Behandlung von depressiven Verstimmungen verordnet werden oder Thrombozytenaggregationshemmer (siehe Abschnitt 6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln).

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn Blutungen oder Geschwürbildung im Magen-Darmtrakt auftreten.

Sonstige Hinweise

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, für die Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird.

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme führen und damit wiederum eine Fortdauer der Kopfschmerzen bewirken können.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn Sie mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert einnehmen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei Patienten, die bereits zu geringerer Harnsäureausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Kinder

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Wird während einer längeren Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel sollten Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden. In den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft darf Acetylsalicylsäure wegen eines erhöhten Risikos von Komplikationen für Mutter und Kind bei der Geburt nicht eingenommen werden.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Einnahme der empfohlenen Dosis bei Schmerzen oder Fieber eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Sollte im Einzelfall eine längere Einnahme bzw. Einnahme höherer Dosen (mehr als 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag) verordnet worden sein, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Einnahme und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden, und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma). Sie sollten vor Einnahme den Arzt befragen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch gegen andere Stoffe überempfindlich (allergisch) reagieren, wie z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.

Bei Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg vor operativen Eingriffen ist der Arzt oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Worauf müssen Sie noch achten?

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln 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.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg verstärkt die Wirkung von (dadurch kann das Nebenwirkungsrisiko erhöht sein):

- Blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln, z. B. Cumarin, Warfarin, Heparin,
- Thrombozytenaggregationshemmern (Mittel, die das Zusammenhaften und Verklumpen von Blutplättchen hemmen), z. B. Ticlopidin, Clopidogrel und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Arzneimittel zur Behandlung depressiver Verstimmungen) erhöhen das Risiko für Blutungen und Bildung von Geschwüren im Magen-Darmtrakt,
- Glucokortikoiden (Arzneimittel, die Kortison oder kortisonähnliche Substanzen enthalten) oder andere nicht-steroidale Antiphlogistika/Analgetika (entzündungs- und schmerzhemmende Mittel) erhöhen das Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen,
- Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft),
- Antidiabetika (blutzuckersenkende Arzneimittel: Der Blutzuckerspiegel kann sinken),
- Methotrexat (Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen bzw. von bestimmten rheumatischen Erkrankungen),
- Valproinsäure (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen).

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg vermindert die Wirkung von:

- Diuretika (Mittel zur vermehrten Harnausscheidung) bei Dosierungen von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg ab 3 g Acetylsalicylsäure (entspricht .x. Tabletten) pro Tag und mehr,
- ACE-Hemmer (bestimmte blutdrucksenkende Mittel) bei Dosierungen von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg ab 3 g Acetylsalicylsäure (entspricht .x. Tabletten) pro Tag und mehr,
- Harnsäureausscheidende Gichtmittel (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollten daher nicht zusammen mit einem der o. g. Stoffe angewendet werden, ohne dass der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

Welche Genussmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollte Alkoholgenuss möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Einnahmевorschriften, da Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wie viel und wie oft sollten Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg einnehmen?

Alter:	Einzel-dosis:
½ bis 1 Jahr	½ bis 1 Tablette (Nur möglich, wenn die Tablette nachweislich in gleiche Dosen teilbar ist.)
1 bis 3 Jahre	1 Tablette
4 bis 6 Jahre	2 Tabletten

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 bis 8 Stunden bis zu 3 Mal täglich eingenommen werden.

Für ältere Kinder werden Darreichungsformen mit höherem Wirkstoffgehalt empfohlen.

Hinweis

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis vermindert bzw. das Einnahmetermin-tervall verlängert werden.

Wie und wann sollten Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg einnehmen?

Nehmen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen ein.

Wie lange sollten Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg einnehmen?

Nehmen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg gegen Schmerzen oder Fieber ohne ärztlichen oder zahn-ärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage ein.

6.7 Einnahmefehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg in zu großen Mengen eingenommen wurden (be- absichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Schwindel und Ohrenklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Zeichen einer ernst- haften Vergiftung sein.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die gegebenenfalls erforderlichen Maß- nahmen entscheiden.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg auftreten?

Wie alle Arzneimittel können Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheuma- patienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige An- wendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure (= .x. Tabletten Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Verdauungstrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten: Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darm- Geschwüre, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch.

Diese Nebenwirkungen traten insbesondere bei älteren Patienten auf. Sollten stärkere Schmerzen im Ober- bauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so müssen Sie Acetyl- salicylsäure-Tabletten 100 mg absetzen und sofort den Arzt informieren.

Sehr selten: Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und geistige Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen des Blutes

Blutungen wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten. Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z. B. Gehirnblutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulation (blutgerinnungshemmende Arzneimittel) berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen der Haut

Sehr selten: schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema Exsudativum Multiforme).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anfälle von Atemnot, evtl. mit Blutdruckabfall, allergischer Schock, Schwellungen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf (Quincke-Ödem) vor allem bei Asthmatikern.

Sollten Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, soll Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nicht nochmals eingenommen werden.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen aufbewahren.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Information: (Monat/Jahr).

7 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Analgetikum/Antiphlogistikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.

Hinweise:

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

7.4 Gegenanzeigen

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg dürfen nicht angewendet werden:

- Wenn Sie in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert haben,
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren,
- bei aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren/Hämorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Leber- und Nierenversagen,

- bei schwerer Herzinsuffizienz,
- bei Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche,
- während des dritten Trimesters der Schwangerschaft.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen in der Regel nicht oder nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen,
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: vor Behandlungsbeginn der Arzt bzw. der Apotheker zu befragen, da im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet wird,
- anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen), da es zu verstärkter Blutungsneigung kommen kann.

Gastrointestinale Wirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden.

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, berichtet worden. Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikoide, Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine Behandlung mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Sonstige Hinweise

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme führen und damit wiederum eine Fortdauer der Kopfschmerzen bewirken können. Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert eingenommen werden.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei Patienten, die bereits zu geringer Harnaussäureausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

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

Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Da der Einfluss einer Prostaglandinsynthesehemmung auf die Schwangerschaft ungeklärt ist, sollte Acetylsalicylsäure im 1. und 2. Trimenon nicht eingenommen werden. Eine Einnahme im letzten Trimenon ist kontraindiziert.

Bei längerer Einnahme höherer Dosen sollte abgestellt werden (siehe auch Abschnitt 7.12.2 Reproduktionstoxizität).

7.5 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Verdauungstrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten: Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können, Magen-Darmgeschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert Acetylsalicylsäure abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Sehr selten: Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen des Blutes

Blutungen wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten. Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z. B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödeme vor allem bei Asthmatikern.

Erkrankungen der Haut

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema exsudativum multiforme).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulanzen, (z. B. Warfarin, Heparin): erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung),
- Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel), oder nicht-steroidale Antiphlogistika/ Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und orale Glucokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulzera und Blutungen,
- Digoxin,
- Antidiabetika: Der Blutzuckerspiegel kann sinken,
- Methotrexat,
- Valproinsäure.

Abschwächung der Wirkung:

- Diuretika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr),
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr),
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

7.7 Warnhinweise

Siehe Abschnitt 6.4.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es wird wie folgt eingenommen:

Alter:	Einzeldosis:
½ bis 1 Jahr	½ bis 1 Tablette (Nur möglich, wenn die Tablette nachweislich in gleiche Dosen teilbar ist.)
1 bis 3 Jahre	1 Tablette
4 bis 6 Jahre	2 Tabletten

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 bis 8 Stunden bis zu 3 Mal täglich eingenommen werden.

Für ältere Kinder wird die Anwendung von Darreichungsformen mit höherem Wirkstoffgehalt empfohlen.

Hinweis

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis vermindert bzw. das Einnahmeterminal verlängert werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Im Vordergrund einer akuten Acetylsalicylsäure-Vergiftung steht eine schwere Störung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes. Bereits im therapeutischen Dosisbereich kommt es zu einer respiratorischen Alkalose infolge gesteigerter Atmung. Sie wird durch eine erhöhte renale Ausscheidung von Bicarbonat kompensiert, so dass der pH-Wert des Blutes normal ist. Bei toxischen Dosen reicht diese Kompensation nicht mehr aus und der pH-Wert sowie die Bicarbonatkonzentration im Blut sinken ab. Der PCO₂-Wert des Plasmas kann zeitweilig normal sein. Es liegt scheinbar das Bild einer metabolischen Azidose vor. Tatsächlich aber handelt es sich um eine Kombination von respiratorischer und metabolischer Azidose. Die Ursachen hierfür sind: Einschränkung der Atmung durch toxische Dosen, Anhäufung von Säure, zum Teil durch verminderte renale Ausscheidung (Schwefel- und Phosphorsäure sowie Salicylsäure, Milchsäure, Acetessigsäure u. a.) infolge einer Störung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels. Hinzu tritt eine Störung des Elektrolythaushaltes. Es kommt zu größeren Kaliumverlusten.

Die Symptome bei leichteren Graden einer akuten Vergiftung (200 bis 400 µg/ml) sind: Hyperventilation, Ohrensausen, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrheitszustände. Bei schweren Vergiftungen (über 400 µl/ml) können Delirien, Tremor, Atemnot, Schweißausbrüche, Exsikkose, Hyperthermie und Koma auftreten. Bei Intoxikationen mit letalem Ausgang tritt der Tod in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Bei der Behandlung stehen – von den allgemeinen Maßnahmen (z. B. vorsichtige Magenspülung) abgesehen – Maßnahmen im Vordergrund, die der Beschleunigung der Ausscheidung und der Normalisierung des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes dienen. Neben Infusionslösungen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid werden auch Diuretika verabfolgt.

Die Reaktion des Harns soll basisch sein, damit der Ionisationsgrad der Salicylate zu- und damit die Rückdiffusionsrate in den Tubuli abnimmt. Eine Kontrolle der Blutwerte (pH, PCO_2 , Bicarbonat, Kalium u. a.) ist sehr zu empfehlen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein.

7.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind.

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure und Salicylsäure wirken analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Zusätzlich zeigt Acetylsalicylsäure eine stark hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Eine akute Vergiftung mit tödlichem Ausgang kann beim erwachsenen Menschen ab einer einmaligen Dosis von 10 g, bei Kindern von 3 g Acetylsalicylsäure eintreten. Der Tod tritt in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein (siehe auch Abschnitt 7.11).

b) Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Acetylsalicylsäure und der Metabolit Salicylsäure wirken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus und auch lokal gewebsschädigend und schleimhautreizend. Schon bei therapeutischer Dosierung können Ulcera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt entstehen. Bei chronischer Anwendung kann es daher zur Anämie (Eisenmangelanämie) kommen.

Liegen Ulcera im Magen-Darm-Trakt vor, besteht wegen der durch Acetylsalicylsäure verringerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes die Gefahr bedrohlicher Blutungen. Außer diesen unerwünschten Wirkungen zeigten sich in Tierstudien nach akutem und chronischem Einsatz hoher Dosen Nierenschäden.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich *in vitro* und *in vivo* bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung.

Langzeitstudien mit Acetylsalicylsäure an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf ein eigenständiges tumorerzeugendes Potential von Acetylsalicylsäure.

d) Reproduktionstoxikologie

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

Eindeutige epidemiologische Befunde für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko liegen für den Menschen nicht vor. Die Einnahme von Salicylaten im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist in verschiedenen epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko (Gaumenspalten, Herzmissbildungen) in Zusammenhang gebracht worden. Dieses Risiko erscheint jedoch bei normalen therapeutischen Dosen gering zu sein, da eine prospektive Studie mit ca. 32 000 exponierten Mutter-Kind-Paaren keine Assoziation mit einer erhöhten Fehlbildungsrate ergab. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft kann die Einnahme von Salicylaten zu einer Verlängerung der Gestationsdauer und zu Wehenhemmung führen. Bei Mutter und Kind ist eine gesteigerte Blutungsneigung beobachtet worden.

Bei Einnahme von Acetylsalicylsäure kurz vor der Geburt kann es insbesondere bei Frühgeborenen zu intrakraniellen Blutungen kommen. Ein vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus beim Feten ist möglich.

Salicylate und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens normalerweise nicht erforderlich sein. Bei längerer Einnahme höherer Dosen sollte abgestellt werden.

7.12.3 Pharmakokinetik

Acetylsalicylsäure wird vor, während und nach der Resorption in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden.

Hauptmetaboliten der Acetylsalicylsäure sind neben der Salicylsäure das Glycinkonjugat der Salicylsäure (Salicylursäure), das Ether- und das Esterglukuronid der Salicylsäure (Salicylphenolglukuronid und Salicylacetylglukuronid) sowie die durch Oxidation von Salicylsäure entstehende Gentisinsäure und deren Glycinkonjugat.

Die Resorption von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure erfolgt schnell und vollständig. Maximale Plasmaspiegel werden nach 10 bis 20 Minuten (Acetylsalicylsäure) bzw. 0,3 bis 2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht. Die rektale Resorption ist langsamer und unvollständig. Die Eliminationshalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt nur einige Minuten, die Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure beträgt nach Einnahme einer Dosis von 0,5 g Acetylsalicylsäure 2 Stunden, nach Applikation von 1 g 4 Stunden, nach Einnahme einer Einzeldosis von 5 g verlängert sie sich auf 20 Stunden.

Die Plasmaeiweißbindung beim Menschen ist konzentrationsabhängig; Werte von 49 Prozent bis über 70 Prozent (Acetylsalicylsäure) bzw. 66 Prozent bis 98 Prozent (Salicylsäure) wurden gefunden. In der Muttermilch, im Liquor und in der Synovialflüssigkeit wird Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachgewiesen. Die Substanz ist plazentagängig.

7.13 Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit:

Siehe Hinweise unter Abschnitt 6.3 Gegenanzeigen und Abschnitt 7.12.2 Reproduktionstoxikologie.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen aufbewahren.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

57. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 246 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ibuprofen-Filmtabletten¹⁾

2 Darreichungsform

Filmtabletten.

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg:

Überzogene Tabletten ohne Bruchkerbe.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg:

Überzogene Tabletten mit Bruchkerbe.

Gleichförmigkeit der Masse der Tablettenhälften

(AB. 2.9.5): Höchstzulässige Abweichung von der Durchschnittsmasse: 7,5 %.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. 2.9.3)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 70 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge an Ibuprofen freigesetzt sein.

Prüfflüssigkeit: 900 ml Pufferlösung pH 7,2 R; $37 \pm 0,5$ °C

Apparatur: Drehkörbchen

Umdrehungsgeschwindigkeit: 150 U/min.

Die Forderung ist erfüllt, wenn:

– jede von 6 geprüften Filmtabletten mindestens 75 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge an Ibuprofen freisetzt (Stufe 1)

oder

– der sich aus 12 geprüften Filmtabletten (die 6 Filmtabletten aus Stufe 1 und 6 weitere Filmtabletten) ergebende Mittelwert der freigesetzten Menge an Ibuprofen mindestens 70 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge beträgt und gleichzeitig keine der geprüften Filmtabletten weniger als 55 Prozent der deklarierten Menge freisetzt (Stufe 2).

3.3 Prüfung auf Reinheit

4-Isobutylacetophenon: höchstens 0,3 Prozent.

3.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge an Ibuprofen.

¹⁾ Die Bezeichnung der Filmtablette setzt sich aus den Worten *Ibuprofen-Filmtabletten*, den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffmenge zugeordnet sind und der Masseneinheit (mg) zusammen (z. B. Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg).

3.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt mindestens 1 Jahr.

4 Behältnisse

Dichtschießende Behältnisse, geeignete kindergesicherte Verpackung.

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummern

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg: 2129.99.99

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung von Schmerzen): 2129.97.99

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen): 2129.98.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.

5.3 Hinweise

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg: Apothekenpflichtig.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung von Schmerzen): Apothekenpflichtig.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen): Verschreibungspflichtig.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers an.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 6.1.4: Nebenwirkungen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn die Symptome schlechter werden oder sich nicht bessern:

- nach 3 Tagen bei Kindern und Jugendlichen
- nach 3 Tagen bei Fieber bzw. nach 4 Tagen bei Schmerzen bei Erwachsenen.

Die Packungsbeilage beinhaltet:

6.1 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung von Schmerzen)

6.1.1 Was sind Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/ist (frei gewählte Bezeichnung) und wofür werden sie/wird es angewendet?

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg sind/(frei gewählte Bezeichnung) ist ein schmerzstillendes, fiebersenkendes und entzündungshemmendes Arzneimittel (nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, NSAR).

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg werden/(frei gewählte Bezeichnung) wird angewendet zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von:

- leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen,
- Fieber.

6.1.2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) beachten?

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg dürfen/(frei gewählte Bezeichnung) darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Ibuprofen oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie in der Vergangenheit mit Bronchospasmus, Asthmaanfällen, Nasenschleimhautschwellungen, Hautreaktionen oder plötzlichen Schwellungen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern reagiert haben,
- bei ungeklärten Blutbildungstörungen,

- bei bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen Magen-/Zwölffingerdarm-Geschwüren (peptischen Ulzera) oder -Blutungen (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Geschwüre oder Blutungen),
- bei Magen-Darm-Blutung oder -Durchbruch (Perforation) in der Vorgeschichte im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR),
- bei Hirnblutungen (zerebrovaskulären Blutungen) oder anderen aktiven Blutungen,
- bei schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen,
- bei schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz),
- schwere Dehydratation (verursacht z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme),
- im letzten Drittel der Schwangerschaft,
- von Kindern unter 20 kg (6 Jahren), da diese Dosisstärke aufgrund des Wirkstoffgehaltes in der Regel nicht geeignet ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) einnehmen.

Wenn Sie eine Infektion haben – siehe unten unter Infektionen.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird.

Sicherheit im Magen-Darm-Trakt:

Eine gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern, einschließlich so genannten COX-2-Hemmern (Cyclooxygenase-2-Hemmern), sollte vermieden werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten treten häufiger Nebenwirkungen nach Anwendung von NSAR auf, insbesondere Blutungen und Durchbrüche im Magen- und Darmbereich, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können. Daher ist bei älteren Patienten eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Geschwüre und Durchbrüche (Perforationen):

Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Geschwüre und Perforationen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden während der Behandlung mit allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende Ereignisse im Magen-Darm-Trakt in der Vorgeschichte zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen, Geschwüren und Durchbrüchen ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Geschwüren in der Vorgeschichte, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Durchbruch (siehe Abschnitt 6.1.2: wann darf/dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) nicht eingenommen werden), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das Risiko für Magen-Darm-Erkrankungen erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit Magenschleimhaut schützenden Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden.

Wenn Sie eine Vorgeschichte von Nebenwirkungen am Magen-Darm-Trakt, aufweisen, insbesondere in höherem Alter, sollten Sie jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem Magen-Darm-Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie ihrem Arzt melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Geschwüre oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, blutgerinnungshemmende Arzneimittel wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (die unter anderem zur Behandlung von depressiven Verstimmungen eingesetzt werden) oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 6.1.2: Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit anderen Arzneimitteln).

Wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zu Magen-Darm-Blutungen oder Geschwüren kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Vorgeschichte (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 6.1.4: Nebenwirkungen).

Wirkungen am Herz-Kreislauf-System:

Entzündungshemmende Mittel/Schmerzmittel wie Ibuprofen können mit einem geringfügig erhöhten Risiko für einen Herzanfall oder Schlaganfall einhergehen, insbesondere bei Anwendung in hohen Dosen. Überschreiten Sie nicht die empfohlene Dosis oder Behandlungsdauer ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Sie sollten Ihre Behandlung vor der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprechen, wenn Sie

- eine Herzerkrankung, einschließlich Herzschwäche (Herzinsuffizienz) und Angina (Brustschmerzen), haben oder einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Durchblutungsstörungen in den Beinen oder Füßen aufgrund verengter oder verschlossener Arterien) oder jegliche Art von Schlaganfall (einschließlich Mini-Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA)) hatten.
- Bluthochdruck, Diabetes oder hohe Cholesterinspiegel haben oder Herzerkrankungen oder Schlaganfälle in Ihrer Familienvorgeschichte vorkommen oder wenn Sie Raucher sind.

Hautreaktionen:

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/ (frei gewählte Bezeichnung) wurden schwerwiegende Hautreaktionen berichtet. Bei Auftreten von Hautausschlag, Läsionen der Schleimhäute, Blasen oder sonstigen Anzeichen einer Allergie sollten Sie die Behandlung mit Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) einstellen und sich unverzüglich in medizinische Behandlung begeben, da dies die ersten Anzeichen einer sehr schwerwiegenden Hautreaktion sein können. Siehe Abschnitt 4.

Während einer Windpockeninfektion (Varizellen-Infektion) sollte eine Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) vermieden werden.

Infektionen:

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann Anzeichen von Infektionen wie Fieber und Schmerzen verdecken. Daher ist es möglich, dass sich durch Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) eine angemessene Behandlung der Infektion verzögert, was zu einem erhöhten Risiko für Komplikationen führen kann. Dies wurde bei bakterieller Pneumonie und bakteriellen Hautinfektionen im Zusammenhang mit Windpocken beobachtet. Wenn Sie dieses Arzneimittel während einer Infektion einnehmen und Ihre Infektionssymptome anhalten oder sich verschlimmern, konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt.

Sonstige Hinweise:

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg sollten/(frei gewählte Bezeichnung) sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei bestimmten angeborenen Blutbildungsstörungen (z. B. akute intermittierende Porphyrie),
- bei bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenosen).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte,
- bei eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei Leberfunktionsstörungen,
- bei Bluthochdruck oder Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz),
- bei Allergien (z. B. Hautreaktionen auf andere Arzneimittel, Asthma, Heuschnupfen), chronischen Nasenschleimhautschwellungen oder chronischen, die Atemwege verengenden Atemwegserkrankungen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ibuprofen kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) vor operativen Eingriffen ist der Arzt oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

Bei länger dauernder Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) vor operativen Eingriffen ist der Arzt oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Arzneimittelübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

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.

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Kindern und Jugendlichen.

Bitte beachten Sie die Hinweise im Unterabschnitt 6.1.2: wann dürfen/darf Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg (frei gewählte Bezeichnung) nicht eingenommen werden.

Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Wirkung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigen; umgekehrt kann die Wirkung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) von der Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigt werden. z. B.:

- Arzneimittel, die gerinnungshemmend wirken (d. h. das Blut verdünnen/die Blutgerinnung verhindern, z. B. Acetylsalicylsäure, Warfarin, Ticlopidin),
- Arzneimittel, die hohen Blutdruck senken (ACE-Hemmer wie z. B. Captopril, Betablocker wie z. B. Atenolol-haltige Arzneimittel, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten wie z. B. Losartan).

Einige andere Arzneimittel können die Behandlung mit Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ebenfalls beeinträchtigen oder durch eine solche selbst beeinträchtigt werden. Sie sollten daher vor der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit anderen Arzneimitteln immer den Rat Ihres Arztes oder Apothekers einholen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft), Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen) oder Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen) kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann die Wirkung von entwässernden und blutdrucksenkenden Arzneimitteln (Diuretika und Antihypertensiva) abschwächen.

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann die Wirkung von ACE-Hemmern (Mittel zur Behandlung von Herzschwäche und Bluthochdruck) abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und kaliumsparenden Entwässerungsmitteln (bestimmte Diuretika) kann zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut führen.

Die gleichzeitige Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit anderen entzündungs- und schmerzhemmenden Mitteln aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika oder mit Glukokortikoiden erhöht das Risiko für Magen-Darm-Geschwüre oder Blutungen.

Die gleichzeitige Abwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und bestimmten Antidepressiva (selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer/SSRI) können das Risiko für Magen-Darm-Blutungen erhöhen.

Die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Einnahme von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner unerwünschten Wirkungen führen.

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin (Mittel, das zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen, aber auch in der Rheumabehandlung eingesetzt wird) wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nicht-steroidaler Antiphlogistika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon (Mittel zur Behandlung von Gicht) enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern. Dadurch kann es zu einer Anreicherung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) im Körper mit Verstärkung seiner unerwünschten Wirkungen kommen.

NSAR können möglicherweise die Wirkung von blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln wie Warfarin verstärken. Bei gleichzeitiger Behandlung wird eine Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen NSAR und Sulfonylharnstoffen (Mittel zur Senkung des Blutzuckers) gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und Sulfonylharnstoffen wird vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus: Das Risiko einer Nierenschädigung ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.

Zidovudin: Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Einblutungen in Gelenke (Hämarthrosen) und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten (Blutern), die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone: Das Risiko für Krampfanfälle kann erhöht sein, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und CYP2C9-Hemmern kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (einem CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Hemmern) wurde eine um etwa 80 bis 100 Prozent erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofendosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Hemmer angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.

Ginkgo biloba (ein pflanzliches Arzneimittel) kann das Blutungsrisiko von NSAR erhöhen.

Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit Alkohol

Weil Nebenwirkungen, insbesondere zentralnervöse Nebenwirkungen und Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, verstärkt werden können, sollten Sie während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) möglichst keinen Alkohol trinken.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft:

Wird während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Sie dürfen Ibuprofen im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden. Im letzten Drittel der Schwangerschaft darf Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) wegen eines erhöhten Risikos von Komplikationen für Mutter und Kind nicht angewendet werden.

Stillzeit:

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Fortpflanzungsfähigkeit:

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln (nicht-steroidale Antirheumatika), die die Fruchtbarkeit von Frauen beeinträchtigen können. Diese Wirkung ist nach Absetzen des Arzneimittels reversibel (umkehrbar).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da bei der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie in diesem Fall nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt!

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) [soweit für die zweckgemäße Anwendung erforderlich entsprechend der „Guideline on the excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use“ resp. Besonderheitenliste]

6.1.3 Wie sind/ist Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(freigewählte Bezeichnung) einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn bei Erwachsenen die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage bei Fieber bzw. für mehr als 4 Tage bei Schmerzen erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Wenn bei Kindern und Jugendlichen die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Filmtabletten mit 200 mg Ibuprofen:

Körpergewicht (Alter)	Einzelosis	Tagesgesamtdosis
20 bis 29 kg (Kinder: 6 bis 9 Jahre)	1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	bis 3 Filmtabletten (entsprechend bis 600 mg Ibuprofen)
30 bis 39 kg (Kinder: 10 bis 11 Jahre)	1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	4 Filmtabletten (entsprechend 800 mg Ibuprofen)
≥ 40 kg (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	1–2 Filmtabletten (entsprechend 200–400 mg Ibuprofen)	6 Filmtabletten (entsprechend 1200 mg Ibuprofen)

Filmtabletten mit 400 mg Ibuprofen:

Körpergewicht (Alter)	Einzelosis	Tagesgesamtdosis
20 bis 29 kg (Kinder: 6–9 Jahre)	½ Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	Bis 1 ½ Filmtabletten (entsprechend bis 600 mg Ibuprofen)
30 bis 39 kg (Kinder: 10 bis 11 Jahre)	½ Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	2 Filmtabletten (entsprechend 800 mg Ibuprofen)
≥ 40 kg (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	½ bis 1 Filmtablette (entsprechend 200–400 mg Ibuprofen)	3 Filmtabletten (entsprechend 1200 mg Ibuprofen)

Wenn Sie die maximale Einzelosis eingenommen haben, warten Sie mindestens 6 Stunden bis zur nächsten Einnahme.

Die niedrigste wirkungsvolle Dosis sollte für die kürzeste Dauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet werden. Wenn Sie eine Infektion haben, konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt, falls die Symptome (z. B. Fieber und Schmerzen) anhalten oder sich verschlimmern (siehe Abschnitt 2).

Dosierung bei älteren Menschen:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Nehmen Sie die Filmtabletten bitte unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) ein. Dies fördert den Wirkungseintritt. Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) während der Mahlzeiten einzunehmen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) eingenommen haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) eingenommen haben, als Sie sollten, oder falls Kinder aus Versehen das Arzneimittel eingenommen haben, wenden Sie sich immer an einen Arzt oder ein Krankenhaus in Ihrer Nähe, um eine Einschätzung des Risikos und Rat zur weiteren Behandlung zu bekommen.

Die Symptome einer Überdosierung können Übelkeit, Magenschmerzen, Erbrechen (möglicherweise auch mit Blut), Kopfschmerzen, Ohrensausen, Verwirrung und Augenzittern umfassen. Des Weiteren sind Blutungen im Magen-Darm-Trakt möglich. Bei hohen Dosen wurde über Schläfrigkeit, Benommenheit, Brustschmerzen, Herzklopfen, Ohnmacht, Krämpfe (vor allem bei Kindern), Schwäche und Schwindelgefühle, Blut im Urin, Funktionsstörungen von Leber und Nieren, verminderte Atmung (Atemdepression), Blutdruckabfall, blaurote Färbung von Haut und Schleimhäuten (Zyanose), Frieren und Atemprobleme berichtet.

Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel (Antidot).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

6.1.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1 200 mg Ibuprofen (= 6 bzw. 3 Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung)).

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Magen/Zwölffingerdarm-Geschwüre (peptische Ulzera), Perforationen (Durchbrüche) oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 6.1.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen). Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Bluterbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut mit Geschwürbildung (ulzerative Stomatitis), Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 6.1.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Magenschleimhautentzündung beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ist möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für Herzanfälle (Herzinfarkt) oder Schlaganfälle verbunden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter entzündungshemmender Arzneimittel (nicht-steroidaler Antiphlogistika; zu diesen gehört auch Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung)), eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer nicht auf einer Infektion beruhenden Hirnhautentzündung (aseptischen Meningitis) wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinsstrübung beobachtet. Ein erhöhtes Risiko scheint für Patienten zu bestehen, die bereits an bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenose) leiden.

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) Zeichen einer Infektion (z. B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte unverzüglich der Arzt zu Rate gezogen werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln sollte unterbleiben.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall).

In diesem Fall ist umgehend der Arzt zu informieren, und Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) darf nicht mehr eingenommen/angewendet werden.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock.

Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen. In diesem Fall müssen Sie die Anwendung von Ibuprofen abbrechen und Ihren Arzt informieren.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Ohrgeräusche (Tinnitus).

Herzkrankungen

Sehr selten: Herzklopfen (Palpitationen), Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), Herzinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Bluthochdruck (arterielle Hypertonie).

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Durchfall, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut (Anämie) verursachen können.

Gelegentlich: Magen/Zwölffingerdarm-Geschwüre (peptische Ulzera), unter Umständen mit Blutung und Durchbruch, Mundschleimhautentzündung mit Geschwürbildung (ulzerative Stomatitis), Verstärkung einer Colitis oder eines Morbus Crohn. Magenschleimhautentzündung (Gastritis).

Sehr selten: Entzündung der Speiseröhre (Ösophagitis) und der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Ausbildung von membranartigen Verengungen in Dünn- und Dickdarm (intestinale, diaphragmaartige Strukturen).

Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl und/oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort den Arzt informieren.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Leberentzündung (Hepatitis).

Bei länger dauernder Gabe sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse/Lyell-Syndrom), Haarausfall (Alopezie).

Nicht bekannt: Es kann zu einer schweren Hautreaktion, bekannt als DRESS-Syndrom, kommen. Die Symptome von DRESS umfassen Hautausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten und eine Zunahme von Eosinophilen (einer Form der weißen Blutkörperchen).

Bei Behandlungsbeginn ein roter, schuppiger, weit verbreiteter Hautausschlag mit Unebenheiten unter der Haut und von Fieber begleiteter Blasen, die sich in erster Linie auf den Hautfalten, dem Rumpf und den oberen Extremitäten befinden (akutes generalisiertes pustulöses Exanthem). Beenden Sie die Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung), wenn Sie diese Symptome entwickeln, und begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung. Siehe auch Abschnitt 2. Die Haut wird lichtempfindlich.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Windpockenerkrankung (Varizelleninfektion) kommen (siehe auch Abschnitt 6.1.4: Infektionen und parasitäre Erkrankungen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Vermehrte Wassereinlagerung im Gewebe (Ödeme), insbesondere bei Patienten mit Bluthochdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion; nephrotisches Syndrom (Wasseransammlung im Körper (Ödeme) und starke Eiweißausscheidung im Harn); entzündliche Nierenerkrankung (interstitielle Nephritis), die mit einer akuten Nierenfunktionsstörung einhergehen kann.

Es können auch Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut auftreten.

Verminderung der Harnausscheidung, Ansammlung von Wasser im Körper (Ödeme) sowie allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein.

Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen)

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 6.2.4: Nebenwirkungen.

Die Packungsbeilage beinhaltet:

6.2.1 Was sind/ist Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und wofür werden sie/wird es angewendet?

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) sind/ist ein entzündungshemmendes und schmerzstillendes Arzneimittel (nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, NSAR).

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg werden/(freigewählte Bezeichnung) wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- akuten Gelenkentzündungen (einschließlich Gichtanfall),
- chronischen Gelenkentzündungen, insbesondere rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis),
- Bechterew-Krankheit (Spondylitis ankylosans) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen,
- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen),
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen,
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

6.2.2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(freigewählte Bezeichnung) beachten?

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg dürfen/(frei gewählte Bezeichnung) darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Ibuprofen oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind,
- wenn Sie in der Vergangenheit mit Bronchospasmus, Asthmaanfällen, Nasenschleimhautschwellungen, Hautreaktionen oder plötzlichen Schwellungen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern reagiert haben,
- bei ungeklärten Blutbildungsstörungen,
- bei bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetreten Magen/Zwölffingerdarm-Geschwüren (peptischen Ulzera) oder Blutungen (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Geschwüre oder Blutungen),
- bei Magen-Darm-Blutung oder -Durchbruch (Perforation) in der Vorgeschichte im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR),
- bei Hirnblutungen (zerebrovaskulärer Blutungen) oder anderen aktiven Blutungen,
- bei schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen,
- bei schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz),
- schwere Dehydratation (verursacht z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme),
- im letzten Drittel der Schwangerschaft,
- von Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg dürfen/(frei gewählte Bezeichnung) einnehmen.

Wenn Sie eine Infektion haben – siehe unten unter Infektionen.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird.

Sicherheit im Magen-Darm-Trakt:

Eine gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg dürfen/(frei gewählte Bezeichnung) mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern, einschließlich so genannten COX-2-Hemmern (Cyclooxygenase-2-Hemmern), sollte vermieden werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten treten häufiger Nebenwirkungen nach Anwendung von nicht-steroidalen Entzündungshemmern auf, insbesondere Blutungen und Durchbrüche im Magen- und Darmbereich, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können. Daher ist bei älteren Patienten eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Geschwüre und Durchbrüche (Perforationen):

Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Geschwüre und Perforationen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende Ereignisse im Magen-Darm-Trakt in der Vorgeschichte zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen, Geschwüren und Durchbrüchen ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Geschwüren in der Vorgeschichte, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Durchbruch (siehe Unterabschnitt 6.2.2 Wann darf/dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (freigewählte Bezeichnung) nicht eingenommen werden), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das Risiko für Magen-Darm-Erkrankungen erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit Magenschleimhaut-schützenden Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden.

Wenn Sie eine Vorgeschichte von Nebenwirkungen am Magen-Darm-Trakt, aufweisen, insbesondere in höherem Alter, sollten Sie jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem Magen-Darm-Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Geschwüre oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, blutgerinnungshemmende Arzneimittel wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die unter anderem zur Behandlung von depressiven Verstimmungen eingesetzt werden, oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 6.2.2 Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit anderen Arzneimitteln).

Wenn es bei Ihnen unter Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zu Magen-Darm-Blutungen oder Geschwüren kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Vorgeschichte (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 6.2.4 Nebenwirkungen).

Wirkungen am Herz-Kreislauf-System:

Entzündungshemmende Mittel/Schmerzmittel wie Ibuprofen können mit einem geringfügig erhöhten Risiko für einen Herzanfall oder Schlaganfall einhergehen, insbesondere bei Anwendung in hohen Dosen. Überschreiten Sie nicht die empfohlene Dosis oder Behandlungsdauer.

Sie sollten Ihre Behandlung vor der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprechen, wenn Sie

- eine Herzerkrankung, einschließlich Herzschwäche (Herzinsuffizienz) und Angina (Brustschmerzen), haben oder einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Durchblutungsstörungen in den Beinen oder Füßen aufgrund verengter oder verschlossener Arterien) oder jegliche Art von Schlaganfall (einschließlich Mini-Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA)) hatten.
- Bluthochdruck, Diabetes oder hohe Cholesterinspiegel haben oder Herzerkrankungen oder Schlaganfälle in Ihrer Familienvorgeschichte vorkommen oder wenn Sie Raucher sind.

Hautreaktionen:

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) wurden schwerwiegende Hautreaktionen berichtet. Bei Auftreten von Hautausschlag, Läsionen der Schleimhäute, Blasen oder sonstigen Anzeichen einer Allergie sollten Sie die Behandlung mit Ibuprofen-Filmtabletten

400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) einstellen und sich unverzüglich in medizinische Behandlung begeben, da dies die ersten Anzeichen einer sehr schwerwiegenden Hautreaktion sein können. Siehe Abschnitt 4.

Während einer Windpockeninfektion (Varizellen-Infektion) sollte eine Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) vermieden werden.

Infektionen:

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann Anzeichen von Infektionen wie Fieber und Schmerzen verdecken. Daher ist es möglich, dass sich durch Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) eine angemessene Behandlung der Infektion verzögert, was zu einem erhöhten Risiko für Komplikationen führen kann. Dies wurde bei bakterieller Pneumonie und bakteriellen Hautinfektionen im Zusammenhang mit Windpocken beobachtet. Wenn Sie dieses Arzneimittel während einer Infektion einnehmen und Ihre Infektionssymptome anhalten oder sich verschlimmern, konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt.

Sonstige Hinweise

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei bestimmten angeborenen Blutbildungsstörungen (z. B. akute intermittierende Porphyrie),
- bei bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses und Mischkollagenose).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte,
- bei Bluthochdruck oder Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz),
- bei eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei Dehydratation,
- bei Leberfunktionsstörungen,
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei Allergien (z. B. Hautreaktionen auf andere Arzneimittel, Asthma, Heuschnupfen), chronischen Nasenschleimhautschwellungen oder chronischen, die Atemwege verengenden Atemwegserkrankungen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ibuprofen, der Wirkstoff von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung), kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) vor operativen Eingriffen ist der Arzt oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie trotz der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) häufig unter Kopfschmerzen leiden!

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.

NSAR können Symptome einer Infektion oder von Fieber maskieren.

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen andere Ibuprofen-Zubereitungen mit geringerer Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

Bei Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann andere Arzneimittel beeinträchtigen oder von diesen beeinträchtigt werden. z. B.:

- Arzneimittel, die gerinnungshemmend wirken (d. h. das Blut verdünnen/die Blutgerinnung verhindern, z. B. Acetylsalicylsäure, Warfarin, Ticlopidin).
- Arzneimittel, die hohen Blutdruck senken (ACE-Hemmer wie z. B. Captopril, Betablocker wie z. B. Atenolol-haltige Arzneimittel, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten wie z. B. Losartan).

Einige andere Arzneimittel können die Behandlung mit Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ebenfalls beeinträchtigen oder durch eine solche selbst beeinträchtigt werden. Sie sollten daher vor der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit anderen Arzneimitteln immer den Rat Ihres Arztes oder Apothekers einholen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft), Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen) oder Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen) kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig. Eine Kontrolle der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel wird empfohlen.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann die Wirkung von entwässernden und blutdrucksenkenden Arzneimitteln (Diuretika und Antihypertensiva) abschwächen.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann die Wirkung von ACE-Hemmern (Mittel zur Behandlung von Herzschwäche und Bluthochdruck) abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und kaliumsparenden Entwässerungsmitteln (bestimmte Diuretika) kann zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit anderen entzündungs- und schmerzhemmenden Mitteln aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika oder mit Glukokortikoiden erhöht das Risiko für Magen-Darm-Geschwüre oder Blutungen.

Thrombozytenaggregationshemmer und bestimmte Antidepressiva (selektive Serotonin Wiederaufnahmememmer/SSRI) können das Risiko für Magen-Darm-Blutungen erhöhen.

Die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Einnahme von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner unerwünschten Wirkungen führen.

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin (Mittel, das zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen, aber auch in der Rheuma-behandlung eingesetzt wird) wird durch die gleichzeitige Einnahme bestimmter nicht-steroidaler Antiphlogistika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon (Mittel zur Behandlung von Gicht) enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern. Dadurch kann es zu einer Anreicherung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) im Körper mit Verstärkung seiner unerwünschten Wirkungen kommen.

NSAR können möglicherweise die Wirkung von blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln wie Warfarin verstärken. Bei gleichzeitiger Behandlung wird eine Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antiphlogistika und Sulfonylharnstoffen (Mittel zur Senkung des Blutzuckers) gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und Sulfonylharnstoffen wird vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus: Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.

Zidovudine: Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone: Das Risiko für Krampfanfälle kann erhöht sein, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und CYP2C9-Hemmern kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (einem CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Hemmern) wurde eine um etwa 80 bis 100 Prozent erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofendosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Hemmer angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.

Ginkgo biloba (ein pflanzliches Arzneimittel) kann das Blutungsrisiko von NSAR erhöhen.

Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit Alkohol

Weil Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere zentralnervöse Nebenwirkungen und Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, verstärkt werden können, sollten Sie während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) möglichst keinen Alkohol trinken.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft:

Wird während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Sie dürfen Ibuprofen im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden. Im letzten Drittel der Schwangerschaft darf Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) wegen eines erhöhten Risikos von Komplikationen für Mutter und Kind nicht angewendet werden.

Stillzeit:

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. eine Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fortpflanzungsfähigkeit:

Ibuprofen kann es erschweren, schwanger zu werden. Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie planen schwanger zu werden oder wenn Sie Probleme haben, schwanger zu werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da bei der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie in diesem Fall nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt!

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung)

[soweit für die zweckgemäße Anwendung erforderlich entsprechend der „Guideline on the excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use“ resp. Besonderheitenliste]

6.2.3 Wie sind Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/ist (frei gewählte Bezeichnung) einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Ibuprofen wird in Abhängigkeit vom Alter bzw. Körpergewicht dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt zwischen 1 200 und 2 400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis sollte höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

Zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahren liegt zur Dosierung kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor, daher kann eine begründete Dosierungsempfehlung derzeit nicht gegeben werden. Auf der Basis der Richtlinien zur Dosierung bei Schmerz und Fieber kann eine Tagesdosierung von 30 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht auch zur Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Kindern angewendet werden. Die Tagesgesamtosis sollte auf 3 bis 4 Einzelgaben über den Tag verteilt werden.

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtosis
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1 bis 2 Filmtabl. (entsprechend 400 bis 800 mg Ibuprofen)	3 bis 6 Filmtabl. (entsprechend 1 200 bis 2 400 mg Ibuprofen)

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die niedrigste wirkungsvolle Dosis sollte für die kürzeste Dauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet werden. Wenn Sie eine Infektion haben, konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt, falls die Symptome (z. B. Fieber und Schmerzen) anhalten oder sich verschlimmern (siehe Abschnitt 2).

Art der Anwendung

Nehmen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) und nicht auf nüchternen Magen ein. Wenn Sie einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(freigewählte Bezeichnung) während der Mahlzeiten einzunehmen.

Wenn Sie das Gefühl haben, keine ausreichende Schmerzlinderung zu spüren, dann erhöhen Sie nicht selbstständig die Dosierung, sondern fragen Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) eingenommen haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) eingenommen haben, als Sie sollten, oder falls Kinder aus Versehen das Arzneimittel eingenommen haben, wenden Sie sich immer an einen Arzt oder ein Krankenhaus in Ihrer Nähe, um eine Einschätzung des Risikos und Rat zur weiteren Behandlung zu bekommen.

Die Symptome einer Überdosierung können Übelkeit, Magenschmerzen, Erbrechen (möglicherweise auch mit Blut), Kopfschmerzen, Ohrensausen, Verwirrung und Augenzittern umfassen. Des Weiteren sind Blutungen im Magen-Darm-Trakt möglich. Bei hohen Dosen wurde über Schläfrigkeit, Benommenheit, Brustschmerzen, Herzklopfen, Ohnmacht, Krämpfe (vor allem bei Kindern), Schwäche und Schwindelgefühle, Blut im Urin, Funktionsstörungen von Leber und Nieren, verminderte Atmung (Atemdepression), Blutdruckabfall, blau-rote Färbung von Haut und Schleimhäuten (Zyanose), Frieren und Atemprobleme berichtet.

Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel (Antidot).

Wenn Sie die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

6.2.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Magen/Zwölffingerdarm-Geschwüre (peptische Ulzera), Perforationen (Durchbrüche) oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 6.2.2 Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise). Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Bluterbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut mit Geschwürbildung (ulcerative Stomatitis), Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 6.2.2 Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Magenschleimhautentzündung beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Arzneimittel wie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) sind möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für Herzinfälle (Herzinfarkt) oder Schlaganfälle verbunden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter entzündungshemmender Arzneimittel (nicht-steroidaler Antiphlogistika; zu diesen gehört auch Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung)), eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) Zeichen einer Infektion (z. B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte daher unverzüglich der Arzt zu Rate gezogen werden.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer nicht auf einer Infektion beruhenden Hirnhautentzündung (aseptischen Meningitis) wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinsstrübung beobachtet. Ein erhöhtes Risiko scheint für Patienten zu bestehen, die bereits an bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenosen) leiden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln sollte unterbleiben.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall).

In diesem Fall ist umgehend der Arzt zu informieren, und Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) darf nicht mehr eingenommen werden.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock.

Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich. Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren, und Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) nicht mehr einzunehmen.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen. In diesem Fall müssen Sie die Anwendung von Ibuprofen abbrechen und Ihren Arzt informieren.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinth

Sehr selten: Ohrgeräusche (Tinnitus), Hörstörungen.

Herzkrankungen

Sehr selten: Herzklopfen (Palpitationen), Ödeme (Flüssigkeitseinlagerungen), Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), Herzinfarkt.

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Bluthochdruck (arterielle Hypertonie).

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Durchfall, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut (Anämie) verursachen können.

Häufig: Magen/Zwölffingerdarm-Geschwüre (peptische Ulzera), unter Umständen mit Blutung und Durchbruch; ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis oder eines Morbus Crohn.

Gelegentlich: Magenschleimhautentzündung (Gastritis).

Sehr selten: Entzündung der Speiseröhre (Ösophagitis) und der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Ausbildung von membranartigen Verengungen in Dünn- und Dickdarm (intestinale, diaphragmaartige Strikturen).

Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl und/oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort den Arzt informieren.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Leberentzündung (Hepatitis).

Bei länger dauernder Gabe sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse/Lyell-Syndrom), Haarausfall (Alopezie).

Nicht bekannt: Es kann zu einer schweren Hautreaktion, bekannt als DRESS-Syndrom, kommen. Die Symptome von DRESS umfassen Hautausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten und eine Zunahme von Eosinophilen (einer Form der weißen Blutkörperchen).

Bei Behandlungsbeginn ein roter, schuppiger, weit verbreiteter Hautausschlag mit Unebenheiten unter der Haut und von Fieber begleiteten Blasen, die sich in erster Linie auf den Hautfalten, dem Rumpf und den oberen Extremitäten befinden (akutes generalisiertes pustulöses Exanthem). Beenden Sie die Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung), wenn Sie diese Symptome entwickeln, und begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung. Siehe auch Abschnitt 2. Die Haut wird lichtempfindlich.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Windpockenerkrankung (Varizelleninfektion) kommen (siehe auch Abschnitt 6.2.4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Vermehrte Wassereinlagerung im Gewebe mit Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit Bluthochdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion; nephrotisches Syndrom (Wasseransammlung im Körper [Ödeme] und starke Eiweißausscheidung im Harn); entzündliche Nierenerkrankung (interstitielle Nephritis), die mit einer akuten Nierenfunktionsstörung einhergehen kann.

Sehr selten können Nierengewebschädigungen (Papillennekrosen), erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut auftreten.

Verminderung der Harnausscheidung, Ansammlung von Wasser im Körper (Ödeme) sowie allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein.

Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

7 Fachinformation

7.1 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung von Schmerzen)

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 a AMG:

7.1.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitige symptomatische Behandlung von

- leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen,
- Fieber.

7.1.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden Tabelle. Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg werden/(frei gewählte Bezeichnung) wird bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter dosiert, in der Regel mit 7 bis 10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis, bis maximal 30 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis.

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

Filmtabletten mit 200 mg Ibuprofen:

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
20 bis 29 kg (Kinder: 6 bis 9 Jahre)	1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	Bis 3 Filmtabletten (entsprechend bis 600 mg Ibuprofen)
30 bis 39 kg (Kinder: 10 bis 11 Jahre)	1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	4 Filmtabletten (entsprechend 800 mg Ibuprofen)
≥ 40 kg (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	1 bis 2 Filmtabletten (entsprechend 200–400 mg Ibuprofen)	6 Filmtabletten (entsprechend 1 200 mg Ibuprofen)

Filmtabletten mit 400 mg Ibuprofen:

Körpergewicht (Alter)	Einzel dosis	Tagesgesamt dosis
20 bis 29 kg (Kinder: 6 bis 9 Jahre)	½ Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	Bis 1 ½ Filmtabletten (entsprechend bis 600 mg Ibuprofen)
30 bis 39 kg (Kinder: 10 bis 11 Jahre)	½ Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	2 Filmtabletten (entsprechend 800 mg Ibuprofen)
≥ 40 kg (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	½ bis 1 Filmtabletten (entsprechend 200 bis 400 mg Ibuprofen)	3 Filmtabletten (entsprechend 1 200 mg Ibuprofen)

Wenn bei Erwachsenen die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage bei Fieber bzw. für mehr als 4 Tage bei Schmerzen erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Wenn bei Kindern und Jugendlichen die Einnahme dieses Arzneimittels für mehr als 3 Tage erforderlich ist oder wenn sich die Symptome verschlimmern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 7.1.3 Gegenanzeigen).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 7.1.3 Gegenanzeigen).

Art der Anwendung

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) werden/ wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit unabhängig von der Mahlzeit eingenommen.

Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) während der Mahlzeiten einzunehmen.

7.1.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit,
- ungeklärte Blutbildungsstörungen,
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzera oder Blutung),
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR),
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen,
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen,
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV),
- schwere Dehydratation (verursacht z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme),
- Schwangerschaft im letzten Drittel,
- Kinder unter 20 kg (6 Jahren), da diese Dosisstärke aufgrund des Wirkstoffgehaltes nicht geeignet ist.

7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 7.1.2 Dosierung und Unterabschnitt 7.1.4 Art der Anwendung und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken).

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 7.1.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 7.1.3 Gegenanzeigen), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 7.1.5 Wechselwirkungen), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 7.1.5 Wechselwirkungen).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 7.1.5 Wechselwirkungen).

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 7.1.8 Nebenwirkungen).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitseinlagerung, Bluthochdruck und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg pro Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. \leq 1200 mg pro Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2 400 mg pro Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2 400 mg pro Tag) erforderlich sind.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 7.1.8: Nebenwirkungen). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Arzneimitteln wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe Abschnitt 7.1.8 Nebenwirkungen). Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

Maskierung der Symptome der zugrundeliegenden Infektionen

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Sonstige Hinweise

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg sollten/(frei gewählte Bezeichnung) sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akuter intermittierender Porphyrie),
- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) und Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 7.1.8 Nebenwirkungen).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte,
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz,
- bei eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei Dehydratation,
- bei Leberfunktionsstörungen,
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria,
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ibuprofen kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Sollte von ärztlicher Seite eine längerfristige Therapie mit Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) für erforderlich gehalten werden, sind regelmäßig die Leberwerte, die Nierenfunktion sowie das Blutbild zu kontrollieren.

Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Arzneimittelübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

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 Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Kindern und Jugendlichen.

7.1.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere NSAR einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potentials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 7.1.10.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithiumspiegel, der Serum-Digoxinspiegel und der Serum-Phenytoinspiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II Antagonisten

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Glucocorticoide

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg (frei gewählte Bezeichnung) mit Glucocorticoiden erhöht das Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Thrombozytenaggregationshemmern und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg (frei gewählte Bezeichnung) mit Thrombozytenaggregationshemmern und selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI) erhöht das Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Methotrexat

Die Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Antikoagulanzen

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Sulfonylharnstoffe

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und Sulfonylharnstoffen wird vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus:

Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.

Zidovudin

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatoeme bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Probenecid und Sulfinpyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.

Chinolon-Antibiotika

Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, kann das Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen erhöht sein.

CYP2C9-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um etwa 80 bis 100 Prozent erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofendosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Inhibitoren angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba kann das Blutungsrisiko von NSAR erhöhen.

7.1.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter 1 Prozent bis auf etwa 1,5 Prozent. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann;

die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cylooxygenase/ Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Da bei der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

7.1.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1 200 mg Ibuprofen (6 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 3 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg).

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg pro Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstörung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

In diesen Fällen sollte der Patient angewiesen werden, Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) sofort abzusetzen, jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln zu vermeiden und den Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall).

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren, und Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen. In diesem Fall sollte der Patient angewiesen werden, unverzüglich den Arzt zu informieren und die Anwendung von Ibuprofen abzubrechen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Arterielle Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Diarrhö, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch, Ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 7.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Gelegentlich: Gastritis.

Sehr selten: Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strukturen.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie.

Nicht bekannt: Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichtempfindlichkeitsreaktionen.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe auch Unterabschnitt 7.1.8 Infektionen und parasitäre Erkrankungen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz; nephrotisches Syndrom; interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann.

Sehr selten können auch Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut auftreten.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

7.1.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Symptome können sein: Übelkeit, Magenschmerzen, Erbrechen (möglicherweise auch mit Blut), Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrung, Nystagmus, Schwäche, Schwindel, Schläfrigkeit, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Krämpfe (vor allem bei Kindern einschließlich myoklonischer Krämpfe). Des Weiteren sind gastrointesti-

nale Blutungen und Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Ferner kann es zu Hypothermie, Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

7.1.10 Pharmakologische Eigenschaften

7.1.10.1 Pharmadynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika

Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigten, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich.

7.1.10.2 Pharmadynamische Eigenschaften

Bei oraler Applikation wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite vollständig hauptsächlich renal (90 Prozent), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Leber- und Nierenkranken 1,8 bis 3,5 Stunden, die Plasmaproteinbindung etwa 99 Prozent. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach 1 bis 2 Stunden erreicht.

7.1.10.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen von Ibuprofen. In Studien an Ratte und Maus wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden.

Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien an Ratte und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) auf.

Ibuprofen stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 7.1.13 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung).

7.1.11 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

7.1.12 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

7.1.13 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 7.1.10.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

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

7.1.14 Verkaufsabgrenzung

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg: Apothekenpflichtig.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung von Schmerzen): Apothekenpflichtig.

7.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen)

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 a AMG:

7.2.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall),
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritiden),
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen,
- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen),
- entzündlich weichteilrheumatischen Erkrankungen,
- schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen.

7.2.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ibuprofen wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt zwischen 1 200 und 2 400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis sollte höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtosis
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1 bis 2 Filmtabletten (entsprechend 400 bis 800 mg Ibuprofen)	3 bis 6 Filmtabletten (entsprechend 1 200 bis 2 400 mg Ibuprofen)

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 7.2.3: Gegenanzeigen).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 7.2.3: Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche (jünger als 15 Jahre):

Zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen bei Kindern liegt zur Dosierung kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor, daher kann eine begründete Dosisempfehlung derzeit nicht gegeben werden. Auf der Basis der Richtlinien zur Dosierung bei Schmerz und Fieber kann eine Tagesdosierung von 30 mg Ibuprofen pro kg Körpergewicht auch zur Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Kindern angewendet werden. Die Tagesgesamtosis sollte auf 3 bis 4 Einzelgaben über den Tag verteilt werden.

Art der Anwendung

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) werden/wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) während der Mahlzeiten einzunehmen.

7.2.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit,
- ungeklärte Blutbildungsstörungen,
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung),
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR),

- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen,
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen,
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV),
- schwere Dehydratation (verursacht z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme),
- Schwangerschaft, im letzten Drittel,
- bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren.

7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 7.2.2 Dosierung und Art der Anwendung und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken).

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 7.2.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 7.2.3 Gegenanzeigen), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 7.2.5 Wechselwirkungen), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 7.2.5 Wechselwirkungen).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 7.2.5 Wechselwirkungen).

Wenn es bei Patienten unter Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 7.2.8 Nebenwirkungen).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2400 mg pro Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. \leq 1200 mg pro Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2 400 mg pro Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen (2 400 mg pro Tag) erforderlich sind.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 7.2.8 Nebenwirkungen). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Arzneimitteln wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) errichtet. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe 7.2.8 Nebenwirkungen). Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAR an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Sonstige Hinweise

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akuter intermittierender Porphyrie),
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 7.2.8 Nebenwirkungen).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte,
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz,
- bei eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei Dehydratation,
- bei Leberfunktionsstörungen,
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht; diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria,
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ibuprofen kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln 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 Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein Risiko für Nierenfunktionsstörungen bei dehydrierten Jugendlichen.

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen andere Ibuprofen-Zubereitungen mit geringerer Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

7.2.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ibuprofen (wie andere NSAR) sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen eingenommen werden:

Andere NSAR einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potentials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 7.2.10.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithiumspiegel ist nötig, eine Kontrolle der Serum-Digoxinspiegel und der Serum-Phenytoinspiegel wird empfohlen.

Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Angiotensin-II Antagonisten

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Glucocorticoide

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit Glucocorticoiden erhöht das Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) mit Thrombozytenaggregationshemmern und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI) erhöht das Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Methotrexat

Die Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Antikoagulanzen

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Sulfonylharnstoffe

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) und Sulfonylharnstoffen wird vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Tacrolimus

Das Risiko der Nephrotoxizität ist erhöht, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.

Zidovudin

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Probenecid und Sulfinpyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.

Chinolon-Antibiotika

Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass NSAR das mit Chinolon-Antibiotika verbundene Risiko für Krampfanfälle erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, kann das Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen erhöht sein.

CYP2C9-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (einem CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um etwa 80 bis 100 Prozent erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofendosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig potente CYP2C9-Inhibitoren angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit entweder Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba kann das Blutungsrisiko von NSAR erhöhen.

7.2.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-synthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter 1 Prozent bis auf etwa 1,5 Prozent. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann;

die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. eine Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität

Die Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

7.2.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg pro Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Sehr selten wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).

Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

In diesen Fällen sollte der Patient angewiesen werden, Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) sofort abzusetzen, jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln zu vermeiden und den Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall).

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/(frei gewählte Bezeichnung) nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen. In diesem Fall sollte der Patient angewiesen werden, unverzüglich den Arzt zu informieren und die Anwendung von Ibuprofen abzubrechen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus.

Herzkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Arterielle Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Diarrhö, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Häufig: Gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch; ulzerative Stomatitis, Verstärkung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 7.2.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Gelegentlich: Gastritis.

Sehr selten: Ösophagitis, Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis.

Bei länger dauernder Gabe sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Interhautzellgewebes

Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Alopezie.

Nicht bekannt: Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichtempfindlichkeitsreaktionen. In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizelleninfektion kommen (siehe auch Unterabschnitt 7.2.8 Infektionen und parasitäre Erkrankungen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz; nephrotisches Syndrom; interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann.

Sehr selten können Nierengewebschädigungen (Papillennekrosen) und erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut auftreten.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

7.2.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Symptome können sein: Übelkeit, Magenschmerzen, Erbrechen (möglicherweise auch mit Blut), Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrung, Nystagmus, Schwäche, Schwindel, Benommenheit, Bewußtlosigkeit und Krämpfe (vor allem bei Kindern einschließlich myoklonischer Krämpfe). Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen und Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten. Ferner kann es zu Hypothermie, Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

7.2.10 Pharmakologische Eigenschaften

7.2.10.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika

Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum /Antirheumatikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigten, dass es bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation kam. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich.

7.2.10.2 Pharmakokinetik

Bei oraler Applikation wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite vollständig hauptsächlich renal (90 Prozent), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Leber- und Nierenkranken 1,8 bis 3,5 Stunden, die Plasmaproteinbindung etwa 99 Prozent. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach 1 bis 2 Stunden erreicht.

7.2.10.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen von Ibuprofen. In Studien an Ratte und Maus wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden.

Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien an Ratte und Kaninchen haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Nach Gabe von maternal toxischen Dosen traten bei Nachkommen von Ratten vermehrt Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) auf.

Ibuprofen stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 7.2.13 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung).

7.2.11 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

7.2.12 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

7.2.13 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 7.2.10.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

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

7.2.14 Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.“

58. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 252 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 %

2 Darreichungsform

Infusionslösung.

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Metronidazol	5,00 g
Sonstige Bestandteile:	
Citronensäure-Monohydrat	0,42 g
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	1,50 g
Natriumchlorid	7,40 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Citronensäure-Monohydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Natriumchlorid und zum Schluss Metronidazol werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 min bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

Hinweis:

Die Bulkware ist vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozesskontrollen

Überprüfung der

– relativen Dichte (AB): 1,005 bis 1,009

oder

– des Brechungsindex (AB): 1,334 bis 1,337

sowie

– des pH-Wertes (AB): 4,5 bis 6,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert zwischen 4,5 und 6,0.

6.2 Prüfung auf Identität

A. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Metronidazol-Infusionslösung 0,5 %.

Referenzlösung: 5 mg eines als Standard geeigneten Metronidazols pro 1,0 ml Aceton R.

Auf die Platte werden getrennt 5 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 2 Volumenteilen Ammoniak-Lösung 26 % R, 4 Volumenteilen Wasser, 28 Volumenteilen Methanol R und 66 Volumenteilen Chloroform R über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Verdunsten des Fließmittels wird die Platte mit etwa 10 ml Titan(III)-chlorid-Lösung RN (für eine 200-mm- x 200-mm-Platte) besprüht und bei 110 °C erhitzt, bis die blaugraue Färbung der Schicht verschwunden ist. Die erkaltete Platte wird danach mit einer 1prozentigen Lösung aus Echtblausalz B RN besprüht. Nach 3 min wird die Platte mit einer Mischung von 2 Volumenteilen Ammoniak-Lösung 26 % R, 3 Volumenteilen Wasser und 5 Volumenteilen Ethanol 96 % R besprüht und im Tageslicht ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung tritt ein Fleck auf, der in Bezug auf seine Lage, Größe und Färbung annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht.

B. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB).

Die Lösung wird mit 1N-Salzsäure zu einer Konzentration von 10 µg Metronidazol pro 1,0 ml verdünnt. Diese Lösung, zwischen 220 und 330 nm gemessen, zeigt ein Absorptionsmaximum bei ca. 277 nm.

6.3 Prüfung auf Reinheit

6.3.1 Verwandte Substanzen und Zersetzungsprodukte

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Metronidazol-Infusionslösung 0,5 %.

Referenzlösung: 25,0 µg eines als Standard geeigneten Metronidazols pro 1,0 ml Aceton R.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie- und die Detektionsbedingungen sind dieselben wie unter 6.2 Prüfung A beschrieben.

Auswertung: Im Chromatogramm der Untersuchungslösung auftretende Nebenflecke dürfen nicht größer oder stärker gefärbt sein als der im Chromatogramm der Referenzlösung auftretende Fleck.

6.3.2 Nitrit: max. 20 ppm.

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB).

1,0 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent wird mit Wasser zu 10,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit 1 ml wasserfreier Essigsäure R und 1 ml Naphthylamin-Sulfanilsäure-Lösung⁴⁾ versetzt. Die Absorption dieser Lösung, nach 10 min bei 512 nm gegen eine Blindlösung als Kompensationsflüssigkeit gemessen, darf höchstens 0,50 betragen.

6.3.3 Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB)

3 ml/kg Körpermasse werden injiziert.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Metronidazol.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-VIS-Spektroskopie (AB).

Untersuchungslösung: Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % wird mit 1 N-Salzsäure auf 0,01 mg Metronidazol pro 1,0 ml verdünnt. Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei ca. 277 nm gegen 1 N-Salzsäure als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Metronidazols in 1 N-Salzsäure mit einer Konzentration von 0,01 mg pro 1,0 ml.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2189.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.

Vor Licht geschützt lagern.

Steril und pyrogenfrei.

⁴⁾ 0,5 g Sulfanilsäure R werden in 30 ml Essigsäure 30 % R gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 150 ml verdünnt (Lösung A). 0,15 g 1-Naphthylamin R werden in 30 ml Essigsäure 30 % R gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 150 ml verdünnt und, falls erforderlich, unter Zusatz von Zinkstaub R entfärbt (Lösung B). Bei Bedarf werden gleiche Volumenteile beider Lösungen gemischt.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

pH-Wert: 4,5 bis 6,0.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Infusionslösung

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 9.4

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % und wofür wird es angewendet?

9.2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % beachten?

9.3 Wie ist Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % anzuwenden?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % aufzubewahren?

9.6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

9.1 Was ist Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % und wofür wird es angewendet?

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antibiotika bezeichnet und zur Behandlung schwerer Infektionen mit Bakterien eingesetzt werden, die durch den Wirkstoff Metronidazol abgetötet werden können.

Sie können Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % zur Behandlung der folgenden Krankheiten erhalten:

- Infektionen des zentralen Nervensystems (z. B. Eitrige Herde am Gehirn, Hirnhautentzündung),
- Infektionen der Lunge und des Lungenfells (z. B. Lungenentzündung mit Gewebeerfall, Lungenentzündung nach Eindringen von Mageninhalt, eitrige Herde in der Lunge),
- Infektionen des Magen-Darm-Traktes (z. B. Bauchfellentzündung, eitrige Herde in der Leber, Operationen an Dick- und Enddarm, eitrige Erkrankungen des Bauch- und Beckenraumes),
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane (z. B. Gebärmutterentzündung, nach Entfernung der Gebärmutter, Kaiserschnitt, bei Fehlgeburt mit Blutvergiftung, Kindbettfieber),
- Infektionen im Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich (z. B. Plaut-Vincent-Angina),
- Entzündung der Herzhinnenhaut,
- Infektionen an Knochen und Gelenken (z. B. Knochenmarksentzündung),
- Gasbrand,
- Blutvergiftung bei Thrombose und Venenentzündung.

Falls erforderlich, kann die Behandlung mit anderen Antibiotika ergänzt werden.

Vorbeugend kann Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % bei Operationen angewendet werden, die mit dem Risiko einer Infektion mit sog. anaeroben Bakterien verbunden sind, vor allem in der Frauenheilkunde oder bei Operationen im Bereich des Magen-Darm-Traktes.

9.2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % beachten?

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Metronidazol, andere ähnliche Substanzen oder einen der in Abschnitt 9.6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % ist erforderlich, falls Sie unter folgenden Erkrankungen leiden:

- schweren Leberschäden,
- Störungen der Blutbildung,
- Erkrankungen von Gehirn, Rückenmark und Nerven.

Dann wird Ihr Arzt sehr sorgfältig abwägen, ob Sie mit Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % behandelt werden sollen.

Falls es während der Behandlung zu Krampfanfällen oder anderen Beeinträchtigungen der Nervenfunktionen kommt (z. B. Taubheitsgefühl in den Gliedmaßen), wird Ihre Behandlung unverzüglich überprüft.

Die Behandlung mit Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % wird in der Regel nicht länger als 10 Tage dauern, nur ausnahmsweise länger, falls dies zwingend erforderlich ist. Eine Behandlung mit Metronidazol wird auch nur dann wiederholt, wenn dies zwingend erforderlich ist. Sie werden in solchen Fällen besonders sorgfältig überwacht.

Die Behandlung muss sofort abgebrochen oder angepasst werden, wenn Sie schweren Durchfall bekommen, der durch eine schwere Dickdarmerkrankung namens pseudomembranöse Kolitis verursacht sein kann (siehe auch Abschnitt 9.4).

Da Metronidazol bei länger dauernder Anwendung Ihre Blutbildung beeinträchtigen kann wird Ihr Blutbild während der Behandlung überwacht (siehe auch Abschnitt 9.4)

Besondere Vorerkrankungen

Fälle mit schwerer Hepatoxizität/akutem Leberversagen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang wurden bei Patienten mit Cockayne-Syndrom bei Arzneimitteln beobachtet, die Metronidazol enthalten. Falls Sie am Cockayne-Syndrom leiden, sollte Ihr Arzt während der Behandlung mit Metronidazol und im Anschluss an die Behandlung ebenfalls Ihre Leberfunktion häufig überwachen.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich und setzen Sie die Einnahme von Metronidazol ab, falls Sie folgende Symptome entwickeln:

Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung, Gelbsucht, dunklen Urin, hellgrauen oder weißen Stuhl oder Juckreiz.

Anwendung von Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen oder anzuwenden:

– Amiodaron (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen);

Wenn Sie dieses Arzneimittel erhalten, sollte Ihre Herzfunktion überwacht werden. Sie sollten Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie Herzfunktionsanomalien, Schwindel oder Ohnmacht bemerken.

– Arzneimittel zur Empfängnisverhütung;

Es könnte sein, dass Ihre Empfängnisverhütung weniger sicher wird, während Sie Metronidazol erhalten.

– Barbiturate (Wirkstoff in Schlafmitteln);

Die Wirkdauer von Metronidazol wird durch Phenobarbital verkürzt; daher muss ggf. Ihre Metronidazoldosis erhöht werden.

– Busulfan;

Metronidazol sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die mit Busulfan behandelt werden, da sonst mit höherer Wahrscheinlichkeit toxische (schädliche) Wirkungen auftreten können.

– Carbamazepin (ein Mittel zur Behandlung der Epilepsie);

Metronidazol kann die Wirkdauer von Carbamazepin verlängern.

– Cimetidin (ein Mittel zur Behandlung von Magenerkrankungen);

Cimetidin kann in Einzelfällen die Ausscheidung von Metronidazol beeinträchtigen und dadurch zu erhöhten Metronidazol-Serumkonzentrationen führen.

– Cumarinderivate (Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung);

Metronidazol kann die hemmende Wirkung der Cumarine auf die Blutgerinnung steigern. Wenn Sie also ein Arzneimittel einnehmen, das die Blutgerinnung hemmt (z. B. Warfarin), könnten Sie während der Behandlung mit Metronidazol eventuell weniger davon benötigen.

– Ciclosporin (ein Mittel zur Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen);

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin und Metronidazol kann es zu einem erhöhten Blutspiegel von Ciclosporin kommen; daher wird Ihr Arzt Ihre Ciclosporindosis ggf. entsprechend anpassen müssen.

– Disulfiram (wird in der Alkohol-Entzugstherapie angewendet);

Falls Sie unter einer Behandlung mit Disulfiram stehen, dürfen Sie kein Metronidazol erhalten oder Disulfiram muss abgesetzt werden. Eine Kombination beider Arzneimittel kann zu Verwirrheitszuständen bis hin zu ernsthaften geistig-seelischen Erkrankungen (Psychosen) führen.

– Fluorouracil (ein Anti-Krebsmittel);

Die Tagesdosis Fluorouracil kann reduziert werden müssen, wenn es zusammen mit Metronidazol verabreicht wird, da Metronidazol zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Fluorouracil führen kann.

– Lithium (wird zur Behandlung seelischer Erkrankungen angewendet);

Eine Therapie mit Lithiumpräparaten muss während einer Behandlung mit Metronidazol besonders sorgfältig überwacht werden und gegebenenfalls die Dosis des Lithiumpräparats neu angepasst werden.

– Mycophenolatmofetil (wird zur Verhinderung der Abstoßung transplantierte Organe angewendet);

Seine Wirkung kann durch Metronidazol abgeschwächt werden. Daher wird eine sorgfältige Überwachung der Wirkung des Arzneimittels empfohlen.

– Phenytoin (ein Mittel zur Behandlung der Epilepsie);

Während einer Therapie mit Phenytoin wird Ihr Arzt Sie nur mit Vorsicht mit Metronidazol behandeln, da einerseits Metronidazol die Wirkdauer von Phenytoin verlängern, andererseits Phenytoin die Wirkung von Metronidazol abschwächen kann.

– Tacrolimus (wird zur Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen angewendet);

Ihr Tacrolimus-Blutspiegel und die Nierenfunktion müssen zu Beginn und am Ende einer Behandlung mit Metronidazol kontrolliert werden.

Anwendung von Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % zusammen mit Alkohol

Sie dürfen während einer Behandlung mit Metronidazol keine alkoholischen Getränke zu sich nehmen, da dies zu Unverträglichkeitsreaktionen wie Schwindel und Erbrechen führen kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen:

Wenn Sie Arzneimittel zur Empfängnisverhütung einnehmen, lesen Sie den Abschnitt 10.4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Schwangerschaft:

Wenn Sie schwanger sind, wird Sie Ihr Arzt nur dann mit Metronidazol behandeln, wenn er dies für absolut notwendig hält.

Stillzeit:

Sie sollten während einer Behandlung mit Metronidazol und noch 2 bis 3 Tage danach das Stillen unterbrechen, da Metronidazol in die Muttermilch übergeht.

Fruchtbarkeit:

Tierstudien zeigen nur einen möglichen negativen Einfluss von Metronidazol auf die männlichen Geschlechtsorgane, wenn hohe Dosen verabreicht wurden, die weit über der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen liegen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie sollten während einer Behandlung mit Metronidazol nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, da Metronidazol Ihr Reaktionsvermögen beeinträchtigen kann. Dies ist umso mehr zu Beginn der Behandlung der Fall oder wenn Sie Alkohol getrunken haben.

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 14 mmol (oder 322 mg) Natrium pro 100 ml. Dies wird Ihr Arzt berücksichtigen, falls Sie eine natriumarme Diät einhalten müssen.

9.3 Wie ist Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % anzuwenden?

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere Ihrer Erkrankung, Ihrem Alter und Ihrem Körpergewicht und auch nach dem individuellen Ansprechen auf die Behandlung.

Folgende Dosierungen können empfohlen werden:

Erwachsene und Jugendliche

Behandlung von Infektionen:

Normalerweise erhalten Sie 300 ml des Arzneimittels (entsprechend 1500 mg Metronidazol) am ersten Tag der Behandlung. Ab dem zweiten Tag erhalten Sie 200 ml des Arzneimittels (entsprechend 1 000 mg Metronidazol) täglich.

Alternativ können Sie 100 ml des Arzneimittels (entsprechend 500 mg Metronidazol) alle 8 Stunden erhalten. Zu Beginn der Behandlung kann Ihr Arzt Ihnen eine höhere Erstdosis Metronidazol geben.

In den meisten Fällen dauert eine Behandlung 7 Tage. Nur in Ausnahmefällen kann die Behandlung über diesen Zeitraum hinaus fortgesetzt werden.

Die gleiche Dosis wird auch bei Patienten mit Nierenerkrankungen angewendet.

Bei Patienten mit Lebererkrankungen werden unter Umständen niedrigere Dosen benötigt.

Wenn Sie mit einer künstlichen Niere behandelt wurden, wird Ihr Arzt Ihre Dosis an den Tagen der Behandlung anpassen.

Vorbeugung vor Infektionen, die nach Operationen auftreten können

Wenn es zur Vorbeugung von Infektionen bei Operationen angewendet wird, können Sie 500 mg des Arzneimittels vor der Operation erhalten. Die Dosis wird 8 und 16 Stunden nach der Operation wiederholt.

Anwendung bei Kindern

Bei Kindern wird bezogen auf das Körpergewicht dosiert.

Behandlung von Infektionen

Alter	Dosierung
8 Wochen bis 12 Jahre	20 bis 30 mg pro kg Körpergewicht und Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 8 Stunden. Die Tagesdosis kann, abhängig von der Schwere der Infektion, auf 40 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden.
Unter 8 Wochen	15 mg pro kg Körpergewicht als Einzeldosis täglich oder aufgeteilt in 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 40 Wochen	Eine Anreicherung von Metronidazol kann während der ersten Lebenswoche auftreten, deshalb wird die Konzentration von Metronidazol im Serum nach ein paar Tagen Therapie überprüft werden.

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 7 Tage.

Vorbeugung vor Infektionen, die nach Operationen auftreten können:

Alter	Dosierung
Unter 12 Jahren	20 bis 30 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis 1 bis 2 Stunden vor der Operation.
Neugeborene mit einem Gestationsalter unter 40 Wochen	10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis vor der Operation.

Art und Dauer der Anwendung:

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % wird über einen Tropf direkt in eine Vene verabreicht (intravenöse Infusion).

Normalerweise dauert die Infusion aus einer Flasche 60 Minuten, mindestens jedoch 20 Minuten.

Eine Verdünnung in einer geeigneten Trägerlösung ist möglich.

Die gesamte Behandlung mit Metronidazol dauert im allgemeinen 7, höchstens 10 Tage, länger nur, falls zwingend erforderlich (siehe auch Abschnitt 9.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

Wenn Sie gleichzeitig andere Antibiotika erhalten, wird Ihr Arzt Ihnen diese Arzneimittel getrennt verabreichen.

Wenn Sie eine größere Menge von Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % erhalten haben, als Sie sollten

Als Anzeichen oder Symptome einer Überdosierung können unerwünschte Nebenwirkungen wie im nächsten Abschnitt beschrieben, auftreten.

Ein direkt wirkendes Gegenmittel oder eine spezielle Behandlung massiver Überdosierungen sind nicht bekannt, jedoch kann Metronidazol durch eine Blutwäsche (Dialyse) aus dem Körper entfernt werden.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern daher unverzügliche Behandlung:

Selten:

- Schwere anhaltende Durchfälle (möglicherweise ein Symptom einer schweren Darminfektion namens pseudomembranöse Kolitis, siehe unten),
- schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum allergischen Schock.

Sehr selten:

- Die Anzahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen kann sich während der Behandlung verringern (Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie). Die regelmäßige Überwachung der Blutzellzahlen ist bei längerer Anwendung erforderlich,
- Hepatitis (Leberentzündung), Gelbsucht,
- Störungen des Gehirns, mangelnde Koordination,
- Hirnhautentzündung, die nicht durch Bakterien verursacht wird (aseptische Meningitis),
- schwerer entzündlicher Ausschlag auf Schleimhäuten und Haut mit Fieber, Rötung und Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom).

Nicht bekannt:

- Leichte bis mäßige Überempfindlichkeitsreaktionen, Schwellungen von Gesicht, Mund, Rachen und/oder Zunge (Angioödem),
- Blickkrampf, Schädigung oder Entzündung der Nerven Ihrer Augen,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse,
- ausgedehnte Ablösung der Haut (toxische epidermale Nekrolyse),
- reduzierte Anzahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), schwere Blutarmut (aplastische Anämie),
- Krampfanfälle, Nervenstörungen wie Taubheitsgefühl, Schmerzen, pelziges Gefühl oder Kribbeln an Armen oder Beinen.

Andere Nebenwirkungen umfassen:

Häufig:

- Infektionen mit Hefen (z. B. im Genitalbereich).

Gelegentlich:

- Dunkler Urin (aufgrund eines Stoffwechselprodukts von Metronidazol).

Selten:

- Veränderungen des EKG.

Sehr selten:

- psychotische Störungen, einschließlich Verwirrheitszustände, Halluzinationen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Fieber, Seh- und Bewegungsstörungen, Benommenheit, Sprachstörungen, Krämpfe,
- Sehstörungen, z. B. Sehen von Doppelbildern, Kurzsichtigkeit,
- Leberfunktionsstörungen (z. B. erhöhter Serumspiegel von bestimmten Enzymen und Bilirubin),
- allergische Hautreaktionen wie Juckreiz, Nesselsucht,
- Gelenk- und Muskelschmerzen.

Nicht bekannt:

- Krankheitsgefühl, Übelkeit, Durchfall, Entzündungen von Zunge oder Mund, Aufstoßen und bitterer Geschmack, metallischer Geschmack, Druck auf dem Magen, pelzige Zunge,
- Schluckbeschwerden,
- Appetitlosigkeit,
- traurige (depressive) Stimmung,
- Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Muskelzuckungen,
- Rötung und Juckreiz der Haut (Erythema multiforme),
- Venenwandreizung (bis zu entzündeten Venen und Thrombose) nach intravenöser Gabe, Schwächezustand, Fieber.

Notfallbehandlung der pseudomembranösen Kolitis

Beim Auftreten schwerer anhaltender Durchfälle muss sofort der Arzt informiert werden, da sie durch eine pseudomembranöse Kolitis verursacht sein können, die sofort behandelt werden muss. Ihr Arzt wird dann Metronidazol absetzen und die erforderliche Behandlung durchführen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn (Website <http://www.bfarm.de>) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Flaschen sind vor Licht geschützt aufzubewahren!

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht benötigte Reste sind zu verwerfen.

Nur verwenden, wenn die Lösung klar und ohne sichtbare Partikel ist und die Flasche und der Verschluss unbeschädigt sind.

9.6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % enthält

Der Wirkstoff ist Metronidazol.

1 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % enthält 5 mg Metronidazol.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % aussieht und Inhalt der Packung

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % ist eine klare, farblose oder schwach gelbliche Lösung.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift]

Stand der Informationen: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Bezeichnung des Arzneimittels

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 %

10.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 5 mg Metronidazol.

100 ml Lösung enthalten 500 mg Metronidazol:

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 0,13 mmol (oder 3 mg) Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 9.6.1.

Elektrolytgehalte in 100 ml:

Natrium 13 mmol

Chlorid 12,7 mmol

10.3 Darreichungsform

Infusionslösung

klare, farblose bis schwach gelbliche wässrige Lösung

10.4 Klinische Angaben

10.4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Vorbeugung von Infektionen, die durch metronidazol-empfindliche Keime hervorgerufen werden. Metronidazol ist bei Erwachsenen und Kindern für die folgenden Indikationen angezeigt:

- Infektionen des zentralen Nervensystems (z. B. Gehirnabszess, Meningitis),
- Infektionen von Lunge und Pleura (z. B. nekrotisierende Lungenentzündung, Aspirations-pneumonie, Lungenabszess),
- Endokarditis,
- Infektionen des Gastrointestinaltraktes (z. B. Peritonitis, Leberabszess, Infektionen nach Kolo-Rektaloperationen, eitrige Erkrankungen des Bauch- und Beckenraumes),

- gynäkologische Infektionen, (z. B. Endometritis nach Hysterektomie, Kaiserschnitt, septischem Abort, Kindbettfieber),
- Infektionen im HNO- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich (z. B. Plaut-Vincent-Angina),
- Infektionen an Knochen und Gelenken (z. B. Osteomyelitis),
- Gasbrand,
- Septikämie bei Thrombophlebitis.

Bei Mischinfektionen mit aeroben und anaeroben Erregern müssen zur Bekämpfung aerober Infektionen geeignete Antibiotika zusätzlich zu Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % verabreicht werden.

Die vorbeugende Anwendung empfiehlt sich bei operativen Eingriffen, die mit dem Risiko einer Anaerobier-Infektion verbunden sind, vor allem im gynäkologischen Bereich oder bei Operationen im Bereich des Magen-Darm-Traktes.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Verbrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

10.4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung, dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten sowie nach dem individuellen Ansprechen auf die Therapie.

Folgende Dosierungsrichtlinien können empfohlen werden:

Erwachsene und Jugendliche

Behandlung anaerober Infektionen

Normalerweise wird eine Einzeldosis von 1 500 mg (300 ml) am ersten Tag der Behandlung verabreicht, gefolgt von 1 000 mg (200 ml) als Einzeldosis an den folgenden Tagen.

Alternativ können 500 mg (100 ml) alle 8 Stunden verabreicht werden. Falls erforderlich, können zu Beginn der Behandlung 15 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungserfolg. In den meisten Fällen ist eine Behandlung über 7 Tage ausreichend. Falls aus medizinischen Gründen erforderlich, kann die Behandlung über diesen Zeitraum hinaus fortgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 10.4.4).

Prophylaxe gegen durch anaerobe Bakterien verursachte postoperative Infektionen

Bis spätestens ca. 1 Stunde vor Operationsbeginn 500 mg, nach 8 und 16 Stunden jeweils weitere 500 mg.

Kinder und Jugendliche

Behandlung anaerober Infektionen

- Kinder > 8 Wochen bis 12 Jahre alt

Die übliche Tagesdosis beträgt 20 bis 30 mg pro kg Körpergewicht und Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 8 Stunden. Die Tagesdosis kann, abhängig von der Schwere der Infektion, auf 40 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden.

- Kinder < 8 Wochen alt

15 mg pro kg Körpergewicht als Einzeldosis täglich oder aufgeteilt in 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.

- Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 40 Wochen

Eine Akkumulation von Metronidazol kann während der ersten Lebenswoche auftreten, deshalb sollten die Konzentrationen von Metronidazol im Serum vorzugsweise nach ein paar Tagen Therapie überwacht werden.

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 7 Tage.

Prophylaxe gegen durch anaerobe Bakterien verursachte postoperative Infektionen:

- Kinder < 12 Jahre:

20 bis 30 mg/kg KG als Einzeldosis 1 bis 2 Stunden vor der Operation.

- Neugeborene mit einem Gestationsalter < 40 Wochen:

10 mg/kg KG als Einzeldosis vor der Operation.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich, siehe Abschnitt 10.5.2.

Bei Patienten unter Hämodialyse sollte die herkömmliche Dosis Metronidazol an Dialysetagen nach der Hämodialyse eingeplant werden, um den Verlust von Metronidazol während des Verfahrens zu kompensieren.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Da bei schwerer Leberinsuffizienz die Serum-Halbwertszeit verlängert und die Plasmaclearance verzögert ist, benötigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen niedrigere Dosen (siehe Abschnitt 10.5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % sollte langsam, d. h. maximal 100 ml in 20 Minuten, in der Regel jedoch 100 ml in 60 Minuten, intravenös infundiert werden.

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % kann auch in isotoner Kochsalzlösung oder 5 %iger Glucoselösung verabreicht werden.

Gleichzeitig verordnete Antibiotika müssen getrennt zugeführt werden.

10.4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Metronidazol oder andere Nitroimidazol-Derivate oder einen der in Abschnitt 10.6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Metronidazol-Infusionslösung 0,5 %.

10.4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit schweren Leberschäden und Störungen der Blutbildung (wie Granulozytopenie) sollte Metronidazol nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Wegen der Gefahr einer Verschlimmerung sollte Metronidazol auch bei Patienten mit aktiven oder schweren chronischen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems nur verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Über das Auftreten von Krampfanfällen, Myoklonie und peripherer Neuropathie, die sich hauptsächlich in Form von Taubheit und Parästhesien der Extremitäten äußert, wurden bei Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, berichtet. Falls Anzeichen neurologischer Störungen auftreten, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf eine Fortsetzung der Behandlung unverzüglich zu überprüfen. Siehe auch Abschnitt 10.4.8.

Im Falle schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock: siehe auch Abschnitt 10.4.8.) ist die Behandlung mit Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % unverzüglich abzubrechen, und übliche Maßnahmen der Notfallbehandlung sind durch entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal einzuleiten.

Schwere anhaltende Durchfälle, die während der Behandlung oder in den nachfolgenden Wochen auftreten, können durch pseudomembranöse Kolitis verursacht sein (in den meisten Fällen durch *Clostridium difficile*), siehe Abschnitt 10.4.8. Diese durch die antibiotische Therapie bedingte Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein und erfordert unverzüglich eine geeignete Behandlung. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Die Behandlung mit Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % oder einem anderen nitroimidazolhaltigem Arzneimittel darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Diese Frist darf nur in Einzelfällen bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden. Dabei ist eine angemessene Überwachung des Patienten (klinische Überwachung und Laborkontrollen) erforderlich. Die Behandlung sollte nur in begründeten Einzelfällen wiederholt werden. Diese Beschränkungen sind erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen lässt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

Längerfristige Therapie kann zu Knochenmarksdepression und damit zur Störung der Blutbildung führen. Auswirkungen siehe Abschnitt 10.4.8. Daher ist das Blutbild während länger dauernder Therapie sorgfältig zu überwachen.

Dieses Arzneimittel enthält 13 mmol (oder 3 mg) Natrium pro 100 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Metronidazol stört die enzymatisch-spektrophotometrische Bestimmung von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Lactatdehydrogenase (LDH), Triglyceriden und Glucose-Hexokinase, was zu verringerten Werten (ggf. bis auf null) führt.

Metronidazol zeigt eine starke Absorption im Bereich der Wellenlänge, bei der NADH bestimmt wird. Dadurch können bei Anwendung von „continuous-flow“-Verfahren, die auf der Bestimmung der NADH-Abnahme am Endpunkt basieren, erhöhte Leberenzym-Konzentrationen maskiert sein. Über ungewöhnlich niedrige Leberenzymwerte, einschließlich Nullwerte, wurde berichtet.

10.4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

– Amiodaron

Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de pointes wurden im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung von Metronidazol und Amiodaron beobachtet. Es ist daher ratsam, im EKG das QT-Intervall zu überwachen, wenn Amiodaron zusammen mit Metronidazol verabreicht wird. Ambulante Patienten sind anzuweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, sobald sie Anzeichen für Torsade de pointes bemerken wie Benommenheit, Palpitationen oder Synkopen.

– Barbiturate

Phenobarbital kann den Abbau von Metronidazol in der Leber steigern. Die Plasma-Halbwertszeit von Metronidazol wird dadurch auf 3 Stunden verkürzt.

– Busulfan

Gleichzeitig verabreichtes Metronidazol kann die Plasmakonzentration von Busulfan signifikant erhöhen. Der Mechanismus der Wechselwirkung wurde bisher nicht beschrieben. Aufgrund des hohen toxischen Potentials und von Todesfällen, die mit erhöhten Plasmaspiegeln von Busulfan im Zusammenhang stehen, ist die gleichzeitige Anwendung von Metronidazol und Busulfan zu vermeiden.

– Carbamazepin

Metronidazol kann die Verstoffwechslung von Carbamazepin hemmen und führt infolgedessen zu einem Anstieg der Carbamazepin-Plasmakonzentration.

– Cimetidin

Cimetidin kann in Einzelfällen die Elimination von Metronidazol beeinträchtigen und dadurch zu erhöhten Metronidazol-Serumkonzentrationen führen.

– Arzneimittel zur Empfängnisverhütung

In einigen Ausnahmefällen können einige Antibiotika die Wirksamkeit von Kontrazeptiva vermindern und zwar infolge einer Hemmung der bakteriellen Hydrolyse von Steroidkonjugaten und somit einer Verminderung der Wiederaufnahme der unkonjugierten Steroide im Darm. Dadurch fallen die Plasmaspiegel der wirksamen Steroide ab. Diese ungewöhnliche Wechselwirkung kann bei Frauen mit einer hohen Ausscheidung von Steroidkonjugaten in der Galle auftreten. Es liegen Fallberichte eines Versagens oraler Kontrazeptiva im Zusammenhang mit verschiedenen Antibiotika vor, z. B. Ampicillin, Amoxicillin, Tetrazykline sowie auch Metronidazol.

– Cumarinderivate

Gleichzeitig verabreichtes Metronidazol hemmt den Abbau von Cumarinderivaten in der Leber und kann dadurch deren gerinnungshemmende Wirkung beträchtlich verstärken. Daher kann das Blutungsrisiko erhöht sein und eine Anpassung der Antikoagulanzien-Dosis erforderlich werden.

– Ciclosporin

Bei einer gleichzeitigen Therapie mit Ciclosporin und Metronidazol besteht das Risiko für einen Anstieg der Serumkonzentration von Ciclosporin. Häufige Kontrollen der Ciclosporin-Serumkonzentration und des Serum-Kreatinins sind erforderlich.

– Disulfiram

Die gleichzeitige Gabe von Disulfiram kann zu Verwirrheitszuständen bis hin zu psychotischen Zuständen führen. Eine Kombination beider Arzneimittel ist daher zu vermeiden.

– Fluorouracil

Metronidazol hemmt die Metabolisierung von gleichzeitig verabreichtem Fluorouracil; die Plasmakonzentration von Fluorouracil wird dadurch erhöht.

– Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol mit Lithium-Salzen ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentrationen im Serum beobachtet wurde.

– Mycophenolatmofetil

Substanzen, die die gastrointestinale Flora verändern (z. B. Antibiotika), können die orale Bioverfügbarkeit von Mycophenolsäureprodukten vermindern. Engmaschige klinische Überwachung und Laborkontrollen in Bezug auf eine Verminderung des immunsuppressiven Effekts der Mycophenolsäure werden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Antiinfektiva empfohlen.

– Phenytoin

Metronidazol hemmt die Verstoffwechslung von gleichzeitig verabreichtem Phenytoin, wodurch die Plasmakonzentration von Phenytoin erhöht wird. Andererseits vermindert gleichzeitig verabreichtes Phenytoin die Wirksamkeit von Metronidazol.

– Tacrolimus

Gleichzeitige Verabreichung mit Metronidazol kann zu einem Anstieg des Tacrolimus-Blutspiegels führen. Vermutet wird eine Hemmung der hepatischen Metabolisierung von Tacrolimus über CYP-450 3A4. Der Tacrolimus-Blutspiegel und die Nierenfunktion sind daher häufig zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend anzupassen, insbesondere zu Beginn und am Ende einer Behandlung mit Metronidazol bei Patienten, die auf ihre Tacrolimus-Medikation stabil eingestellt sind.

Sonstige Wechselwirkungen

– Alkohol

Gleichzeitiger Alkoholkonsum ist zu vermeiden, da sonst Unverträglichkeiten mit Schwindel und Erbrechen auftreten können (Disulfiram-ähnliche Wirkung).

10.4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Siehe Abschnitt 10.4.5 Arzneimittel zur Empfängnisverhütung

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Metronidazol bei Anwendung während der Schwangerschaft wurde bisher nicht hinreichend nachgewiesen. Insbesondere gibt es widersprüchliche Berichte zur Anwendung während der Frühschwangerschaft. In einigen Studien wurde eine erhöhte Missbildungsrate gesehen. In Tierversuchen zeigte Metronidazol keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 10.5.3).

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % sollte während des ersten Trimenons der Schwangerschaft nur bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden, falls eine sicherere Alternative nicht verfügbar ist. Während des zweiten und dritten Trimenons sollte Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % zur Behandlung anderer Infektionen ebenfalls nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Stillzeit

Da Metronidazol in die Muttermilch übergeht, sollte bei einer Behandlung während der Stillzeit das Stillen unterbrochen werden. Auch nach Behandlungsende sollte aufgrund der langen Halbwertszeit des Metronidazols für mindestens 2 bis 3 weitere Tage nicht gestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigen nur einen möglichen negativen Einfluss von Metronidazol auf das männliche Fortpflanzungssystem, wenn hohe Dosen, die weit über der maximal für den Menschen empfohlenen Dosis liegen, verabreicht wurden.

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

Metronidazol kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt noch in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol.

10.4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten hauptsächlich bei hohen Dosierungen oder längerfristiger Behandlung auf. Die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, abnorme Geschmacksempfindungen und das Risiko der Entwicklung von Neuropathien während längerfristiger Anwendung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Superinfektionen mit Candida (z. B. genitale Infektionen)

Selten: Pseudomembranöse Kolitis, die während oder nach der Therapie auftreten kann und sich als schwerer persistierender Durchfall manifestiert. Einzelheiten zur Notfallbehandlung finden Sie in Abschnitt 10.4.4.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Während der Therapie kann es zu einer Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen kommen (Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und Thrombozytopenie). Siehe Abschnitt 10.4.4.

Nicht bekannt: Leukopenie, aplastische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Schwere, akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaxie, bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Schwere Hautreaktionen, siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes weiter unten.

Diese schweren Reaktionen erfordern eine sofortige therapeutische Intervention. Siehe Abschnitt 10.4.4.

Nicht bekannt: Leichte bis mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautreaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes weiter unten), Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Anorexia

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Störungen, einschließlich Verwirrheitszustände, Halluzinationen

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Fieber, Benommenheit, Schwindel, Störungen von Sicht und Bewegung, Schwindel, Ataxie, Dysarthrie, Krämpfe.

Nicht bekannt: Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Myoklonie, Krampfanfälle, periphere Neuropathie, die sich als Missempfindungen, Schmerzen, pelziges Gefühl und Kribbeln in den Extremitäten manifestiert. Aseptische Meningitis

Wenn Krampfanfälle oder Anzeichen einer peripheren Neuropathie oder Enzephalopathie auftreten, sollte der behandelnde Arzt sofort informiert werden. Siehe Abschnitt 10.4.4.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen, z. B. Doppeltsehen, Kurzsichtigkeit.

Nicht bekannt: Blickkrampf, Optikusneuropathie/Neuritis.

Herzkrankungen

Selten: EKG-Veränderungen wie eine Abflachung der T-Welle.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Glossitis und Stomatitis, Aufstoßen mit bitterer Geschmacksempfindung, metallischer Geschmack, Magendrücken, metallischer Geschmack, belegte Zunge.

Dysphagie (verursacht durch zentralnervöse Wirkungen von Metronidazol).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Abnorme Werte von Leberenzymen und Bilirubin
Hepatitis, Gelbsucht, Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Allergische Hautreaktionen, z. B. Pruritus, Urtikaria
Stevens-Johnson Syndrom.

Nicht bekannt: Toxische epidermale Nekrolyse.

Die beiden letztgenannten Reaktionen fordern eine sofortige therapeutische Intervention

Nicht bekannt: Erythema multiforme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Arthralgie, Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Auftreten von dunklem Urin (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Reizungen der Venenwand (bis zur Thrombophlebitis) nach intravenöser Anwendung, Schwächegefühl, Fieber.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sind die gleichen wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

10.4.9 Überdosierung

Symptome

Als Zeichen und Symptome können die in Abschnitt 10.4.8 beschriebenen Nebenwirkungen auftreten.

Behandlung

Eine spezifische Behandlung massiver Überdosierungen oder ein spezifisches Gegenmittel sind nicht bekannt. Falls nötig, kann Metronidazol durch Hämodialyse wirksam eliminiert werden.

10.5 Pharmakologische Eigenschaften

10.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antibiotika – Imidazol-Derivate,

ATC-Code: J01XD01

Wirkmechanismus

Metronidazol selbst ist unwirksam. Es ist eine stabile Verbindung, die fähig ist, in Mikroorganismen einzudringen. Unter anaeroben Bedingungen werden Nitrosoradikale, die auf die DNA wirken, aus Metronidazol durch die mikrobielle Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase gebildet, wobei eine Oxidation von Ferredoxin und Flavodoxin stattfindet. Nitrosoradikale bilden Addukte mit Basenpaaren der DNA, was zu einem Bruch der DNA-Kette und nachfolgend zum Zelltod führt.

PK/PD-Beziehung

Die Wirksamkeit von Metronidazol hängt hauptsächlich vom Quotienten aus der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) ab, die für den betreffenden Mikroorganismus relevant ist.

Breakpoints (Grenzwerte)

Für die Prüfung von Metronidazol werden übliche Verdünnungsreihen angelegt. Die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen wurden festgelegt, um empfindliche von resistenten Mikroorganismen zu unterscheiden:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Breakpoints trennen empfindliche (S) von resistenten Organismen (R) wie folgt:

Gram-positive anaerobe Keime: (S: ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l)

Gram-negative anaerobe Keime: (S: ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l)

Liste der empfindlichen und resistenten Mikroorganismen

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Clostridium difficile°
Clostridium perfringens ^Δ °
Fusobacterium spp.°
Peptoniphilus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Porphyromonas spp. °
Prevotella spp.°
Veillonella spp.°
Andere Microorganismen
Entamoeba histolytica°
Gardnerella vaginalis°
Giardia lamblia°
Trichomonas vaginalis°

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Helicobacter pylori

Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.
Gram-negative Mikroorganismen
Enterobacteriaceae
Haemophilus spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit der jeweiligen Stämme ausgegangen.

△ Nur bei Penicillin-Allergie.

Mechanismus der Resistenzentwicklung

Der Mechanismus der Resistenzbildung gegen Metronidazol ist bisher nur teilweise bekannt.

Bei *H. pylori* wird eine Resistenz gegen Metronidazol durch Mutationen eines Gens verursacht, das die NADPH-Nitroreduktase kodiert. Diese Mutationen führen zu einem Austausch von Aminosäuren, wodurch das Enzym inaktiviert wird. Damit findet der Schritt der Aktivierung von Metronidazol zum aktiven Nitrosoradikal nicht statt.

Stämme von *Bacteroides*, die resistent gegen Metronidazol sind, besitzen Nitroimidazol-Reduktasen-kodierende Gene, die Nitroimidazole zu Aminoimidazolen umwandeln. Daher wird die Bildung der antibakteriell wirksamen Nitrosogruppe gehemmt.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Metronidazol und den anderen Nitroimidazolderivaten (Tinidazol, Ornidazol, Nimorazol).

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann je nach Region und Zeit variieren. Daher sollten vor allem für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen spezifische lokale Informationen über die Resistenz vorhanden sein. Besteht Zweifel an der Wirksamkeit von Metronidazol aufgrund der lokalen Resistenzsituation, sollte Expertenrat eingeholt werden. Insbesondere bei schweren Infektionen oder dem Versagen der Behandlung ist eine mikrobiologische Diagnostik einschließlich der Bestimmung der Arten der Mikroorganismen und ihrer Anfälligkeit gegenüber Metronidazol erforderlich.

10.5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Da Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % intravenös infundiert wird, beträgt die Bioverfügbarkeit 100 Prozent.

Verteilung

Metronidazol verteilt sich nach Injektion umfassend in den Körpergeweben. Metronidazol erscheint in den meisten Geweben und Körperflüssigkeiten wie Galle, Knochen, Hirnabszessen, Liquor, Leber, Speichel, Sperma und Scheidensekret und erreicht dabei ähnliche Konzentrationen wie im Blutplasma. Es passiert auch die Plazentaschranke und erscheint in der Muttermilch in gleicher Konzentration wie im Serum. Die Eiweißbindung liegt unter 20 Prozent, das scheinbare Verteilungsvolumen bei 36 Liter.

Biotransformation

Metronidazol wird in der Leber durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung verstoffwechselt. Die Metaboliten umfassen ein saures Oxidationsprodukt, ein Hydroxy-Derivat und ein Glucuronid. Der Hauptmetabolit im Serum ist der Hydroxymetabolit, der Hauptmetabolit im Urin ist der saure Metabolit.

Elimination

Ca. 80 Prozent der Substanz werden über die Niere ausgeschieden, wobei der nicht metabolisierte Anteil weniger als 10 Prozent ausmacht. Geringe Mengen werden auch über die Leber ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 8 (6 bis 10) Stunden.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 10.4.2.

Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen

Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit verzögerter Plasmaclearance und einer verlängerten Serum-Halbwertszeit (bis zu 30 Std.) zu rechnen.

10.5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) akute Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Die niedrigste veröffentlichte toxische Dosis für intravenös verabreichtes Metronidazol wurde als 30 mg/kg angegeben.

b) chronische Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Bei Hunden äußerten sich toxische Effekte nach wiederholter Verabreichung in Form von Ataxie und Tremor. In Untersuchungen an Affen wurde nach Verabreichung über ein Jahr eine dosisabhängige Zunahme von hepatozellulärer Degeneration nachgewiesen.

c) mutagenes und tumorigenes Potential

Metronidazol hat nach Nitroreduktion eine mutagene Wirkung auf Bakterien. Methodisch valide Untersuchungen ergaben jedoch keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung an Säugetierzellen in vitro und in vivo. Untersuchungen an Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, ergaben keinen relevanten Hinweis auf DNA-schädigende Wirkungen.

Es gibt Hinweise auf tumor erzeugende Wirkungen bei Ratte und Maus. Insbesondere wurde bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren nach oraler Verabreichung gesehen. Dies scheint jedoch nicht auf einer genotoxischen Wirkung zu beruhen, da bei transgenen Mäusen nach hohen Metronidazoldosen keine erhöhten Mutationsraten in verschiedenen Organen einschließlich der Lunge gefunden wurden.

d) Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen oder anderen embryotoxischen Effekte beobachtet.

Nach wiederholter Verabreichung von Metronidazol an Ratten über 26-80 Wochen wurden Hoden- und Prostatadystrophien beobachtet, jedoch nur nach hohen Dosen.

10.6 Pharmazeutische Angaben

10.6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Citronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke

10.6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 10.6.6 aufgeführten gemischt werden.

10.6.3 Dauer der Haltbarkeit

- im ungeöffneten Originalbehältnis: 3 Jahre
- nach Anbruch des Behältnisses: Unverbrauchte Reste sind zu verwerfen und nicht für spätere Verwendung aufzubewahren.

10.6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flaschen sind vor Licht geschützt aufzubewahren!

10.6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[entsprechendes Behältnismaterial und Größe des Behältnisses ist anzugeben]

10.6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Das Behältnis und etwaige Restmengen müssen nach Gebrauch verworfen werden.

Das Arzneimittel kann in isotoner Kochsalzlösung oder 5 %iger Glucoselösung verdünnt werden. Dabei sind aseptische Bedingungen einzuhalten.

Nur zu verwenden, wenn die Lösung klar und farblos oder leicht gelblich ist und das Behältnis und der Verschluss unversehrt sind.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

10.7 Pharmazeutischer Unternehmer

10.8 Stand der Information: (Monat/Jahr)

10.9 Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.“

59. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 269 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Sauerstoff für medizinische Zwecke

2 Darreichungsform

Medizinisches Gas

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Sauerstoff 100 % (V/V) (AB) muss durch Tieftemperaturzerlegung der Luft hergestellt werden.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt für ortsbewegliche Druckgasbehälter 3 Jahre.

4 Behältnisse

Ortsbewegliche Druckgasbehälter mit Schutzkappe für die Auslassventile.

Die Druckgasbehälter besitzen eine Bauartzulassung nach den jeweils geltenden nationalen und internationalen gesetzlichen und technischen Vorschriften und sind für die Anwendung von medizinischem Sauerstoff in Verbindung mit einer ebenfalls, für diesen Zweck, zugelassenen Dosiervorrichtung (Druckanzeige und Flow-Meter) zugelassen.

Hinweise

Jeder Druckgasbehälter mit Auslassventil und Schraubkappe ist entsprechend den gültigen nationalen/internationalen Vorschriften zugelassen.

Druckgasflaschen vor Wärmeeinwirkung schützen; gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Insbesondere sind die entsprechenden gesetzlichen und technischen Regeln für die Lagerung von Druckgasen und die Anwendungsvorschriften zu beachten.

Nur für Sauerstoff zugelassene Armaturen verwenden; alle Leitungen und Armaturen sind öl- und fettfrei zu halten.

Eine missbräuchliche Verwendung der Druckgasbehälter sowie eine Füllung durch den Verbraucher sind nicht statthaft. Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.

Ortsbewegliche Druckgasbehälter, die nicht mit einem Restdruck von mindestens 5 bar zurückgegeben werden, sind vor der Wiederbefüllung auf Kontamination mit Wasser und anderen Verunreinigungen zu prüfen und ggf. mit validierten Verfahren zu reinigen.

Rauminhalt und Fülldruck sind auf der Flaschenschulter eingepreßt.

Umrechnungsfaktor: 1 bar entspricht ungefähr 10^5 Pa.

Der Anhang 6 Herstellung medizinischer Gase zum EU-Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis (GMP) ist zu beachten.

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

2409.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zur Inhalation.

5.3 Hinweise

Für ortsbewegliche Druckgasbehälter:

Der Druckgasbehälter ist mit einem Restdruck von mindestens 5 bar und mit geschlossenem Ventil zurückzugeben.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

- Gebrauchsinformation: Information für den Anwender
- Sauerstoff für medizinische Zwecke
- Gas zur medizinischen Anwendung
- Wirkstoff: Sauerstoff

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist ohne Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Sauerstoff für medizinische Zwecke jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder keine Besserung eintritt, müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

6.1 Was ist Sauerstoff für medizinische Zwecke und wofür wird er eingesetzt?

6.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Sauerstoff für medizinische Zwecke beachten?

6.3 Wie ist Sauerstoff für medizinische Zwecke anzuwenden?

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

6.5 Wie ist Sauerstoff für medizinische Zwecke aufzubewahren?

6.6 Weitere Informationen

6.1 Was ist Sauerstoff für medizinische Zwecke und wofür wird er eingesetzt?

Sauerstoff für medizinische Zwecke enthält Sauerstoff, ein lebensnotwendiges Gas.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Medizinische Gase ATC-Code: V03AN01.

Sauerstoff für medizinische Zwecke wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung von Sauerstoffversorgungsmangelzuständen (hypoxischen und hypoxämischen Zuständen).

Eine Sauerstofftherapie bei normalem Druck (normobare Sauerstofftherapie) kann verwendet werden:

- wenn die Sauerstoffkonzentration des Blutes oder eines bestimmten Organs zu niedrig ist (Hypoxämie) oder ein zu starker Abfall verhindert werden soll,
- bei Patienten mit insuffizienter oder gestörter Atmung (Hypoxie), die eine niedrige Sauerstoffkonzentration als Atemstimulus benötigen,
- zur Behandlung von Patienten mit Cluster-Kopfschmerz.

6.2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Sauerstoff für medizinische Zwecke beachten?

Vor dem Beginn der Sauerstofftherapie sollten Sie Folgendes wissen:

Sauerstoff in hohen Konzentrationen kann schädliche Auswirkungen haben. Die Alveolen können kollabieren, wodurch die Sauerstoffversorgung des Blutes gestört wird. Dies kann bei Anwendung einer Sauerstoffkonzentration von 100 Prozent für mehr als 6 Stunden, bei einer Konzentration von 60 bis 70 Prozent für mehr als 24 Stunden, bei einer Konzentration von 40 bis 50 Prozent für eine zweite 24-stündige Behandlung sowie bei einer Konzentration von mehr als 40 Prozent für mehr als 2 Tage passieren.

Besondere Vorsicht ist auch bei einem erhöhten Kohlendioxidspiegel im Blut erforderlich, da dies in extremen Fällen zur Bewusstlosigkeit führen kann.

Bei Patienten mit Atemstörungen, die eine niedrige Sauerstoffkonzentration (Hypoxie) als Atemstimulus benötigen, ist eine genaue Überwachung durch den Arzt notwendig. Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Sauerstoff für medizinische Zwecke ist erforderlich, wenn Sie eine chronische Erkrankung der Atemwege oder der Lungen mit Störungen der Lungenbelüftung (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, COPD) haben. Sie haben durch diese Erkrankung eine geänderte Atemantriebskontrolle. Sauerstoff darf in diesem Fall nicht unkontrolliert zugeführt werden, da sich sonst eine lebensbedrohliche Situation entwickeln kann.

Kinder

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Säuglingen und Frühgeborenen geboten, um das Risiko von Nebenwirkungen wie Augenschädigungen zu verringern. Bei Früh- und Neugeborenen kann eine Sauerstoffbehandlung eine spezielle Augenveränderung (retrolentale Fibroplasie) verursachen. Durch die geeignete Wahl der Sauerstoffkonzentration, die durch den behandelnden Arzt festgelegt wird, kann das Risiko dieser Augenveränderung verringert werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Sauerstoff bei Cluster-Kopfschmerz wurde nur bei Erwachsenen untersucht. Für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Ergebnisse von Doping-Tests werden durch eine Sauerstofftherapie nicht beeinflusst.

Bei Anwendung von Sauerstoff für medizinische Zwecke mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich nicht um verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Verabreichung von Sauerstoff kann die Wirkungen oder Nebenwirkungen bestimmter Arzneimittel verringern oder verstärken, bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach weiteren Informationen:

- Amiodaron (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzarrhythmien): Es liegen Berichte über Wechselwirkungen vor.
- Bleomycin oder Actinomycin (Arzneimittel zur Krebsbehandlung): Durch diese Arzneimittel ausgelöste Lungenschäden können durch eine Sauerstofftherapie verschlimmert werden, möglicherweise mit tödlichen Folgen.

Die folgenden Arzneimittel verstärken möglicherweise die unerwünschten Nebenwirkungen von Sauerstoff:

- Adriamycin (Arzneimittel zur Krebsbehandlung),
- Menadion (Arzneimittel zur Verringerung der Wirkungen von Antikoagulanzen) ,
- Promazin, Chlorpromazin und Thioridazin (Arzneimittel zur Behandlung schwerer geistiger Erkrankungen, die dazu führen, dass Patienten die Kontrolle über ihr Verhalten und ihre Handlungen verlieren [Psychose]),
- Chloroquin (Arzneimittel gegen Malaria),
- Kortikosteroide (Hormone wie Cortisol, Hydrokortison, Prednisolon und andere),
- Arzneimittel, die bestimmte Teile des Nervensystems stimulieren (Sympathikomimetika).

Eine Sauerstofftherapie kann möglicherweise weitere Wirkungen haben:

Bei vorher behandelter Lungenschädigung durch Sauerstoffradikale, z. B. bei der Behandlung einer Paraquat-Vergiftung, kann Sauerstoff diese Lungenschäden verschlimmern.

Die unerwünschten Nebenwirkungen von Sauerstoff können bei Patienten, die unter einem Vitamin-C-, Vitamin-E- oder Glutathion-Mangel leiden, verstärkt werden.

Röntgenstrahlung kann die unerwünschten Nebenwirkungen von Sauerstoff verstärken.

Die unerwünschten Nebenwirkungen von Sauerstoff werden möglicherweise bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion verstärkt.

Anwendung von Sauerstoff für medizinische Zwecke zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Trinken Sie während der Sauerstofftherapie keinen Alkohol. Alkohol kann die Atmung hemmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Sauerstoff unter normalem Druck in niedrigen Konzentrationen erlaubt.

Sofern zur lebensrettenden Behandlung notwendig, kann Sauerstoff auch in der Schwangerschaft in hohen Konzentrationen angewendet werden.

Während der Stillzeit darf Sauerstoff für medizinische Zwecke angewendet werden.

Fragen Sie vor jeder Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen werden durch eine Sauerstofftherapie nicht beeinflusst.

6.3 Wie ist Sauerstoff für medizinische Zwecke anzuwenden?

Wenden Sie Sauerstoff für medizinische Zwecke immer genau nach Anweisung des Arztes an, vor allem in Bezug auf Flussraten und Behandlungsdauer. Brechen Sie die Behandlung nicht vorzeitig ab; möglicherweise benötigen Sie den Sauerstoff für eine lange Zeit. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die Durchführung einer Sauerstoffbehandlung wird individuell dem jeweiligen Krankheitsbild angepasst. Generell ist die Sauerstoffzufuhr so niedrig wie möglich einzustellen. Die notwendige Sauerstoffmenge wird durch regelmäßige Kontrollen (z. B. Pulsoxymetrie und/oder Blutgasanalysen) bestimmt, die durch den Arzt vorgenommen werden, bzw. im Krankenhaus eingeleitet werden. Generell wird eine Sauerstoffzufuhr von 2–4 l/min empfohlen, in medizinisch begründeten Fällen auch höher.

- Wenn die Sauerstoffkonzentration des Blutes oder eines bestimmten Organs zu niedrig ist, wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wie lange und wie oft am Tag Sauerstoff für medizinische Zwecke verabreicht werden muss. Ziel ist, immer die niedrigste noch wirksame Konzentration anzuwenden. Die Sauerstoffkonzentration zur Inhalation sollte jedoch niemals geringer als 21 Prozent sein und kann bis auf 100 Prozent erhöht werden.

- Bei insuffizienter oder gestörter Atmung und Abhängigkeit von einer niedrigen Sauerstoffkonzentration (Hypoxie) als Atemstimulus (z. B. Lungenerkrankungen mit Verengung der Luftwege und lang anhaltenden Symptomen, wie Husten, chronische Kurzatmigkeit und Schleimproduktion [COPD]) wird die effektive Sauerstoffkonzentration unter 28 Prozent und manchmal sogar unter 24 Prozent gehalten. Bei Neugeborenen sollte eine effektive Sauerstoffkonzentration zur Inhalation von über 40 Prozent vermieden werden; nur in wenigen Ausnahmefällen kann die Konzentration auf 100 Prozent gesteigert werden.
- Bei Cluster-Kopfschmerz werden Sauerstoffkonzentrationen von 100 Prozent mit einer Flussrate von 7 Liter/Minute für 15 Minuten über eine eng anliegende Gesichtsmaske verabreicht. Die Behandlung sollte im frühest möglichem Stadium der Beschwerden beginnen.

Art der Anwendung

Zur Inhalation:

Sauerstoff für medizinische Zwecke ist ein Gas zur Inhalation, das über die inhalede Luft mithilfe einer speziellen Ausrüstung, wie Nasensonde oder Gesichtsmasken, verabreicht wird. Wenn Sie nicht selbstständig atmen können, werden Sie künstlich beatmet über einen in die Luftröhre eingeführten Beatmungsschlauch (endotrachealer Tubus).

Es ist darauf zu achten, dass der Sauerstoff angefeuchtet und eventuell auch angewärmt wird, um Schleimhautreizungen zu vermeiden.

Wenn Sie eine größere Menge Sauerstoff für medizinische Zwecke angewendet haben, als sie sollten

Wenn Sie husten müssen oder schlechter Luft bekommen, kann dies ein Zeichen für zu hoch eingestellten Sauerstoff sein. Bitte überprüfen Sie die Einstellung der Sauerstoffzufuhr.

Sollte eine größere Sauerstoffmenge abgegeben worden sein oder versehentlich eingestellt worden sein, als mit dem behandelnden Arzt abgesprochen, wenden Sie sich an den behandelnden Arzt und reduzieren mit seiner Rücksprache schrittweise die Sauerstoffkonzentration auf den ursprünglich gewählten Wert zurück.

Die toxischen Wirkungen von Sauerstoff variieren in Abhängigkeit vom Druck des inhalierten Sauerstoffs und der Einwirkungsdauer.

Bei niedrigem Druck (0,5 bis 2,0 bar) treten diese Wirkungen eher im Bereich der Lunge auf als im Zentralnervensystem (Gehirn und Rückenmark).

Die Symptome des Atemapparats umfassen Kurzatmigkeit (Hypoventilation), Husten und Schmerzen im Brustkorb. Zu den Symptomen des Zentralnervensystems gehören Übelkeit, Schwindel, Ängstlichkeit und Verwirrung bis hin zu Muskelkrämpfen, Bewusstlosigkeit und epileptischen Anfällen.

Wenn Sie die Anwendung von Sauerstoff für medizinische Zwecke vergessen haben

Wenden Sie den Sauerstoff an, wenn Sie sich daran erinnern. Verwenden Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben, da Sauerstoff zur medizinischen Anwendung in hohen Konzentrationen schädliche Wirkungen haben kann.

Wenn Sie die Anwendung von Sauerstoff für medizinische Zwecke abbrechen

Brechen Sie die Anwendung nicht einfach ab, sondern sprechen Sie immer erst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

6.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Sauerstoff für medizinische Zwecke Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen:

- leichte Absenkung der Pulsfrequenz und Herzinsuffizienz,
- Kurzatmigkeit als Folge von Problemen beim Gasaustausch durch Obstruktion der Atemwege (Hypoventilation) oder durch Kollaps der Alveolen (Atelektase),
- Schmerzen im Brustkorb,
- Ermüdung.

Bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, die eine niedrige Sauerstoffkonzentration (Hypoxie) als Atemstimulus benötigen, kann die Verabreichung von Sauerstoff zur weiteren Verschlechterung der Atmungseffizienz führen und dadurch eine Akkumulation von Kohlendioxid und einen Säureüberschuss im Körper (Azidose) verursachen.

Wird 100 Prozent Sauerstoff über 24 Stunden verabreicht, kann es zu Lungenveränderungen kommen, die zu Einschränkungen der Lungenfunktion führen können.

Bei Neugeborenen und Frühgeborenen kann die Verabreichung von Sauerstoff eine spezielle Augenveränderung (retrolentale Fibroplasie) verursachen und zu Augenschädigungen, Missbildungen der Lungen, Blutungen in Herz, Gehirn oder Rückenmark sowie zu Entzündung von Magen und Darm (Gastroenteritis) mit lokalem Zelltod in einem Gewebe (Nekrose) und Perforationen führen. Wenn Sie nur die geringste Veränderung des Gesundheitszustands Ihres Babys bemerken, müssen Sie dies Ihrem Arzt mitteilen.

Es kann zur Austrocknung der Schleimhäute kommen.

Diese Nebenwirkungen können im Laufe der Zeit zurückgehen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6.5 Wie ist Sauerstoff für medizinische Zwecke aufzubewahren?

– Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Sauerstoff für medizinische Zwecke nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Außerdem sind folgende Aufbewahrungshinweise zu beachten:

- Nicht über 50 °C lagern.
- Das Behältnis muss an einem gut belüfteten Ort gelagert werden.
- Stellen Sie sicher, dass keine leicht entzündlichen Produkte in der Nähe des Behältnisses aufbewahrt werden.
- Stellen Sie sicher, dass keine Wärmequellen oder Flammen in die Nähe des Behältnisses gelangen.
- In der Nähe des Behältnisses darf nicht geraucht werden.
- Der Transport muss unter Beachtung der Richtlinien zum Transport von Gefahrgütern durchgeführt werden.

Druckbehälter für Sauerstoff dürfen zur Reinigung nicht mit toxischen, schlafinduzierenden, zur Narkose führenden oder den Respirationstrakt bei der Anwendung reizenden Substanzen behandelt werden.

Bei Lagerung, Verwendung und Betreiben von Behältern mit Sauerstoff sind insbesondere die Unfallverhütungsvorschrift Sauerstoff BGV B7 (alte Bezeichnung VBG 62), die Verordnung zur Betriebs- und Anlagensicherheit sowie die Technischen Regeln Druckgase (TRG) – insbesondere die Nummer 280 – zu beachten.

Nur für Sauerstoff zugelassene Armaturen verwenden. Alle Leitungen und Armaturen sind öl- und fettfrei zu halten.

Eine missbräuchliche Verwendung sowie eine Füllung durch den Verbraucher oder Dritte sind nicht statthaft. Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden. Inhaltsmenge und Betriebsdrücke sind den Behälterprägungen und/oder den auf dem Behälter angebrachten Kennzeichnungen zu entnehmen.

Zusätzliche Hinweise für ortsbewegliche Druckgasbehälter:

Druckgasbehälter nur mit angeschlossenerem Druckminderer benutzen.

Vor dem Öffnen des Behälterventils ist der Druckminderer unbedingt zu entlasten. Es sind die Bedienungshinweise des Druckminderer-Herstellers zu beachten.

Behälter mit Sauerstoff vor Wärmeeinwirkung schützen, gegen Umfallen sichern und nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Aufenthaltsräumen lagern.

Der Druckgasbehälter ist mit einem Restdruck von mindestens 5 bar und mit geschlossenem Ventil zur Wiederbefüllung zurückzugeben.

Weitere Informationen

Was Sauerstoff für medizinische Zwecke enthält:

Der Wirkstoff ist Sauerstoff.

Bei dem Arzneimittel Sauerstoff 100 % (V/V) sind keine weiteren Bestandteile enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

60. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 273 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %

2 Darreichungsform

Lösung.

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

Xylometazolinhydrochlorid 0,1000 g

Weitere Bestandteile:

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	0,1000 g
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	0,0251 g
Natriumchlorid	0,8391 g
Gereinigtes Wasser	zu 100,0 ml.

4 Herstellungsvorschrift

Die Herstellung ist so durchzuführen, dass die mikrobiologische Reinheit durch die gewählten Verfahrensschritte garantiert ist.

5 Inprozesskontrollen

Überprüfung:

– der relativen Dichte (AB):	1,0050–1,0051
– des Brechungsindex (AB):	1,33563
– Osmolalität:	285 bis 300 mOsmol/kg
– des pH-Wertes (AB):	5,7 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Xylometazolinhydrochlorid

Die Substanz muss der Monographie Xylometazolinhydrochlorid des Arzneibuches entsprechen.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Die Lösungen müssen den Angaben in der Arzneibuchmonographie Zubereitungen zur nasalen Anwendung entsprechen.

Das Aussehen und die Eigenschaften sind entsprechend der Zusammensetzung festzulegen.

relativen Dichte (AB):	1,0050–1,0051
Brechungsindex (AB):	1,33563
Osmolalität:	285 bis 300 mOsmol/kg
pH-Wertes (AB):	5,7 bis 6,5.

6.2.2 Prüfung auf Identität des sonstigen wirksamen Bestandteils

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Die Validierung des Prüfverfahrens ist so durchzuführen, dass die, in Abhängigkeit der eingesetzten Bestandteile nach Abschnitt 3. entstehenden Verunreinigungen, in Art und Menge zuverlässig erfasst werden können.

6.2.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Xylometazolinhydrochlorid.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Xylometazolin.

Da Lösungen ohne Zusatz an Konservierungsmitteln hergestellt werden, müssen sie den entsprechenden Vorschriften des Arzneibuches für nicht konservierte, wässrige Arzneimittel in Mehrdosenbehältnissen/Einzeldosenbehältnissen entsprechen.

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 7 beträgt 1 Jahr, wenn die Prüfungen auf ausreichende Konservierung entsprechend durchgeführt wurden.

7 Behältnisse

Es ist für eine ausreichende Konservierung durch die Bauart des Primärbehältnisses für Mehrdosen zu garantieren.

Alternativ können sterile Lösungen in Einzeldosen abgefüllt werden.

Mehrdosenbehältnisse:

Die nicht konservierten Lösungen in ihren Behältnissen müssen die Anforderungen des Arzneibuches in Bezug auf die mikrobiologische Reinheit und pharmazeutische Qualität von Arzneimitteln zur Anwendung in der Nase erfüllen.

Einzeldosenbehältnisse:

Die Anforderungen des Arzneibuches an die Behältermaterialien, die Füllmenge und die Sterilität müssen erfüllt werden.

Dosiervorrichtung:

Die Einmaldosis ist auf einen Wert von 0,05 mg bis 0,1 mg Wirkstoff festzulegen. Die Dosierangaben in der Gebrauchs- und Fachinformation sind zu berücksichtigen.

8 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

8.1 Zulassungsnummer

2670.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Eintropfen bzw. Einsprühen in die Nase.

8.3 Hinweis

Apothekenpflichtig.

9 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %, Lösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren

Wirkstoff: Xylometazolinhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Dieses Arzneimittel ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 7 Tagen keine Besserung eintritt müssen Sie einen Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht

9.1 Was ist Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % und wofür wird es angewendet?

9.2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % beachten?

9.3 Wie ist Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % anzuwenden?

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

9.5 Wie ist Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % aufzubewahren?

9.6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

9.1 Was ist Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % und wofür wird es angewendet?

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % ist ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase (Rhinologikum) und enthält das Alpha-Sympathomimetikum Xylometazolin.

Xylometazolin hat gefäßverengende Eigenschaften und bewirkt dadurch eine Anschwellung der Nasenschleimhaut.

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % wird angewendet

– zur Anschwellung der Nasenschleimhaut bei Schnupfen, anfallsweise auftretendem Fließschnupfen (Rhinitis vasomotorica) und allergischem Schnupfen (Rhinitis allergica)

– zur Erleichterung des Sekretabflusses bei Entzündung der Nasennebenhöhlen sowie bei Katarrh des Tubenmittelohrs in Verbindung mit Schnupfen.

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % ist für Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 6 Jahren bestimmt.

9.2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % beachten?

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Xylometazolinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- bei einer bestimmten Form eines chronischen Schnupfens (Rhinitis sicca),
- bei Zustand nach operativer Entfernung der Hirnanhangdrüse durch die Nase (transspheoidale Hypophysektomie) oder anderen operativen Eingriffen, die die Hirnhaut freilegen,
- von Kindern unter 6 Jahren.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es gibt einzelne Berichte zu schweren Nebenwirkungen (insbesondere Atemstillstand) bei Anwendung der empfohlenen Dosis. Dosisüberschreitungen sind unbedingt zu vermeiden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % anwenden, wenn Sie:

- mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) und anderen potenziell blutdrucksteigernden Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % zusammen mit anderen Arzneimitteln),
- an einem erhöhten Augeninnendruck, insbesondere einem Engwinkelglaukom leiden,
- an einer schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung (z. B. koronare Herzkrankheit) und Bluthochdruck (Hypertonie) leiden,
- einen Tumor der Nebenniere (Phäochromozytom) haben,
- an Stoffwechselstörungen wie z. B. Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose) und Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) leiden,
- eine Prostatavergrößerung haben,
- an der Stoffwechselerkrankung Porphyrurie leiden.

Der Dauergebrauch von schleimhautabschwellenden Schnupfenmitteln kann zu einer chronischen Schwellung und schließlich zum Schwund der Nasenschleimhaut führen.

Bei Absetzen einer Langzeitanwendung sollte die Behandlung erst in einem Nasenloch und dann im anderen beendet werden. Warten Sie das Abklingen der Schwellung usw. ab, bevor Sie die Behandlung im zweiten Nasenloch beenden, um wenigstens einen Teil der normalen Nasenatmung aufrecht zu halten.

Kinder

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % darf nicht angewendet werden bei Kindern unter 6 Jahren.

Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % und bestimmten stimmungsaufhellenden Arzneimitteln (MAO-Hemmer vom Tranylcypromin-Typ oder trizyklische Antidepressiva) sowie blutdrucksteigernden Arzneimitteln kann durch Wirkungen auf Herz- und Kreislauffunktionen eine Erhöhung des Blutdrucks auftreten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Da die Sicherheit einer Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht ausreichend belegt ist, sollte Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % von Schwangeren und in der Stillzeit nur auf Anraten des Arztes angewendet werden und nur nachdem dieser eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung vorgenommen hat. Während der Schwangerschaft und Stillzeit darf die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden, da eine Überdosierung die Blutversorgung des ungeborenen Kindes beeinträchtigen oder die Milchproduktion vermindern kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind keine Beeinträchtigungen Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Ihrer Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten.

9.3 Wie ist Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Überschreiten Sie nicht die empfohlene Dosierung und die Anwendungsdauer.

Dosierung

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren nach Bedarf bis zu 3 Mal täglich 1 bis 2 Tropfen bzw. 1* Sprühstoß der Lösung in jede Nasenöffnung eingebracht. Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Empfindlichkeit und der klinischen Wirkung.

* [die Dosierung des Wirkstoffes beträgt bei den Tropfen etwa 0,05 mg Xylometazolin-hydrochlorid. Die Dosierung eines Sprühstoßes ist entsprechend anzupassen.]

Art der Anwendung

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % ist für die Anwendung in der Nase (nasale Anwendung) bestimmt. Nehmen Sie die Schutzkappe vom Sprühkopf ab. Wenn Sie das Spray zum ersten Mal anwenden, geben Sie mindestens 5 Sprühstöße in die Luft ab, bis ein gleichmäßiger Sprühnebel entsteht. Bei allen weiteren Anwendungen ist das Nasenspray sofort gebrauchsfertig.

Wiederholen Sie den Vorgang jedoch, wenn Sie das Nasenspray einige Tage nicht angewendet haben. Dabei ist dann folgendes Vorgehen erforderlich:

- nach 4 bis 14 Tagen ohne Anwendung: geben Sie 1 Sprühstoß in die Luft ab,
- nach mehr als 14 Tagen ohne Anwendung: geben Sie 5 Sprühstöße in die Luft ab.

Wischen Sie nach Gebrauch den Sprühkopf mit einem sauberen Papiertaschentuch sorgfältig von außen ab und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf.

Aus hygienischen Gründen und zur Vermeidung einer Übertragung von Krankheitserregern sollte jedes Schnupfenspray immer nur von ein und derselben Person verwendet werden.

Dauer der Anwendung

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % darf nicht länger als 7 Tage angewendet werden, es sei denn auf ärztliche Anordnung.

Warten Sie eine Pause von mehreren Tagen ab, ehe Sie dieses Arzneimittel erneut anwenden.

Die Anwendung bei chronischem Schnupfen darf wegen der Gefahr des Schwundes der Nasenschleimhaut nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Vergiftungen können durch erhebliche Überdosierung oder durch versehentliches Einnehmen des Arzneimittels auftreten.

Das klinische Bild einer Vergiftung mit Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % kann verwirrend sein, da sich Phasen der Stimulation mit Phasen einer Unterdrückung des zentralen Nervensystems und des Herz-Kreislauf-Systems abwechseln können.

Besonders bei Kindern kommt es nach Überdosierung häufig zu zentralnervösen Effekten mit Krämpfen und Koma, langsamem Herzschlag, Atemstillstand sowie einer Erhöhung des Blutdruckes, die von Blutdruckabfall abgelöst werden kann.

Symptome einer Stimulation des zentralen Nervensystems sind Angstgefühl, Erregung, Halluzinationen und Krämpfe.

Symptome infolge einer Hemmung des zentralen Nervensystems sind Erniedrigung der Körpertemperatur, Lethargie, Schläfrigkeit und Koma.

Folgende weitere Symptome können auftreten: Pupillenverengung (Miosis), Pupillenerweiterung (Mydriasis), Fieber, Schwitzen, Blässe, bläuliche Verfärbung der Haut infolge der Abnahme des Sauerstoffgehaltes im Blut (Zyanose), Herzklopfen, Atemdepression (flache, verlangsamte Atmung) und Atemstillstand (Apnoe), Übelkeit und Erbrechen, psychogene Störungen, Erhöhung oder Erniedrigung des Blutdrucks, unregelmäßiger Herzschlag, zu schneller/zu langsamer Herzschlag, Herzstillstand, Lungenödem (Wasseransammlung in der Lunge).

Informieren Sie bei Vergiftungen sofort einen Arzt, Überwachung und Behandlung im Krankenhaus sind notwendig.

Wenn Sie die Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben, sondern fahren Sie mit der Anwendung laut Dosieranleitung fort.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt und Apotheker.

9.4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Häufig:

- Brennen und Trockenheit der Nasenschleimhaut, Niesen.

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Juckreiz, Schwellung von Haut und Schleimhaut),
- nach Abklingen der abschwellenden Wirkung starkes Gefühl einer verstopften Nase (verstärkte Schleimhautschwellung), Nasenbluten.

Selten:

- Herzklopfen, beschleunigte Herzrhythmus (Tachykardie),
- erhöhter Blutdruck.

Sehr selten:

- Atemstillstand (berichtet bei Anwendung von Xylometazolin bei jungen Säuglingen und Neugeborenen),
- Unruhe, Schlaflosigkeit, Halluzinationen (vorrangig bei Kindern),
- Kopfschmerzen, Krämpfe (insbesondere bei Kindern),
- Herzrhythmusstörungen,
- Müdigkeit (Schläfrigkeit, Sedierung).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

9.5 Wie ist Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach verwendbar bis: angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses:

Nach Öffnen des Behältnisses nicht länger als x* Monate verwenden.

*[Die Angabe ist durch entsprechende Untersuchungen zu belegen]

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

9.6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %, Lösung enthält:

Der Wirkstoff ist Xylometazolinhydrochlorid.

1 ml Nasenspray, Lösung enthält 1 mg Xylometazolinhydrochlorid.

Jeder Sprühstoß (ca. x ml Lösung) enthält x mg Xylometazolinhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Natriumchlorid, Gereinigtes Wasser.

Wie Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %, aussieht und Inhalt der Packung:

Klare, farblose Lösung.

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %, Lösung ist in Packungen mit x ml Nasenspray, Lösung erhältlich.
Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).

10 Fachinformation

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11a AMG:

10.1 Bezeichnung des Arzneimittels

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % Nasenspray, Lösung

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %, Lösung

10.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %

1 ml Nasenspray, Lösung enthält 1 mg Xylometazolinhydrochlorid.

Jeder Sprühstoß (ca. x ml Lösung) enthält x mg Xylometazolinhydrochlorid.

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %

1 ml Lösung enthält 1 mg Xylometazolinhydrochlorid.

Eine Dosis (ca. x ml Lösung) enthält x mg Xylometazolinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

10.3 Darreichungsform

Nasenspray, Lösung.

Klare, farblose Lösung.

10.4 Klinische Angaben

10.4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Abschwellung der Nasenschleimhaut bei Schnupfen, anfallsweise auftretendem Fließschnupfen (Rhinitis vasomotorica), allergischem Schnupfen (Rhinitis allergica).
- Zur Erleichterung des Sekretabflusses bei Entzündung der Nasennebenhöhlen sowie bei Katarrh des Tubenmittelohrs in Verbindung mit Schnupfen.

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % ist für Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 6 Jahren bestimmt.

10.4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %

Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren nach Bedarf bis zu 3 Mal täglich 1 bis 2 Tropfen bzw. 1* Sprühstoß der Lösung in jede Nasenöffnung eingebracht werden. Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Empfindlichkeit und der klinischen Wirkung.

* [die Dosierung des Wirkstoffes beträgt bei den Tropfen etwa 0,05 mg Xylometazolin-hydrochlorid. Die Dosierung eines Sprühstoßes ist entsprechend anzupassen.]

Art der Anwendung

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % ist für die nasale Anwendung bestimmt.

Vor der ersten Anwendung mindestens 5 Sprühstöße in die Luft abgeben bis zum Austreten eines gleichmäßigen Sprühnebels. Bei weiteren Anwendungen ist das Dosierspray sofort gebrauchsfertig.

Der Vorgang ist zu wiederholen, wenn das Dosierspray einige Tage nicht angewendet wurde. Folgendes Vorgehen ist dann erforderlich:

- nach 4 bis 14 Tagen ohne Anwendung: Abgabe von 1 Sprühstoß in die Luft,
- nach mehr als 14 Tagen ohne Anwendung: Abgabe von 5 Sprühstößen in die Luft.

Direkt nach Gebrauch den Sprühkopf mit einem sauberen Papiertaschentuch sorgfältig von außen abwischen und die Schutzkappe wieder aufsetzen.

Aus hygienischen Gründen und zur Vermeidung von Infektionen sollte das Nasenspray immer nur von ein und derselben Person verwendet werden.

Dauer der Anwendung

Die für Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % empfohlene Einzeldosis darf nicht mehr als 3 Mal pro Tag verabreicht werden.

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Empfindlichkeit und der klinischen Wirkung.

Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % darf nicht länger als 7 Tage angewendet werden, es sei denn auf ärztliche Anordnung. Eine erneute Anwendung des Arzneimittels sollte erst nach einer Pause von mehreren Tagen erfolgen. Wenn sich der Patient nach einer Behandlungsdauer von 7 Tagen nicht besser oder sogar schlechter fühlt, muss die klinische Situation neu bewertet werden. Eine lange und übermäßige Anwendung kann zu einer reaktiven Hyperämie bzw. zu Schleimhautschwellung als Rebound-Effekt führen (siehe Abschnitt 4.4). Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Zur Anwendungsdauer bei Kindern sollte grundsätzlich der Arzt befragt werden.

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei chronischem Schnupfen darf wegen der Gefahr des Schwundes der Nasenschleimhaut nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

10.4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- trockene Entzündung der Nasenschleimhaut (Rhinitis sicca),
- Zustand nach transspenoidaler Hypophysektomie oder anderen operativen Eingriffen, die die Dura mater freilegen.

10.4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es gibt einzelne Berichte zu schweren Nebenwirkungen (insbesondere Apnoe) bei Anwendung therapeutischer Dosen. Dosisüberschreitungen sind unbedingt zu vermeiden.

Xylometazolin darf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden bei

- Patienten, die mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder anderen potenziell blutdrucksteigernden Arzneimitteln behandelt werden,
- erhöhtem Augeninnendruck, insbesondere Engwinkelglaukom,
- schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Hypertonie),
- Phäochromozytom,
- Stoffwechselstörungen (z. B. Hyperthyreose, Diabetes mellitus),
- Porphyrrie,
- Prostatahyperplasie.

Insbesondere bei längerer Anwendung und Überdosierung von abschwellenden Rhinologika kann deren Wirkung nachlassen. Als Folge des Missbrauchs schleimhautabschwellender Rhinologika kann auftreten:

- eine reaktive Hyperämie der Nasenschleimhaut (Rhinitis medicamentosa),
- eine Atrophie der Nasenschleimhaut.

Um wenigstens einen Teil der Nasenatmung aufrecht zu halten, sollte das Sympathomimetikum erst in einem Nasenloch und nach Abklingen der Beschwerden auf der anderen Seite abgesetzt werden.

10.4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die kombinierte Anwendung von Xylometazolin und

- trizyklischen Antidepressiva,
- Monoaminoxidase-Hemmern vom Tranylcypromin-Typ,
- blutdrucksteigernden Arzneimitteln

kann zu einer Blutdruckerhöhung führen. Die kombinierte Anwendung sollte daher vermieden werden.

10.4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von im ersten Trimenon exponierten Schwangerschaften lassen nicht auf Nebenwirkungen von Xylometazolin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien haben oberhalb des therapeutischen Dosisbereiches Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Xylometazolin sollte in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Da eine Überdosierung die Blutversorgung des ungeborenen Kindes beeinträchtigen kann, darf während der Schwangerschaft die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Xylometazolin in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Xylometazolin sollte daher in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Da eine Überdosierung die Milchproduktion vermindern könnte, darf während der Stillzeit die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen der Behandlung mit Xylometazolin auf die Fertilität bekannt.

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

Bei bestimmungsmäßigem Gebrauch sind keine Beeinträchtigungen zu erwarten.

10.4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz).

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe, Schlaflosigkeit, Halluzinationen (vorrangig bei Kindern).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Kopfschmerzen, Konvulsionen (insbesondere bei Kindern),

Herzerkrankungen

Selten: Herzklopfen, Tachykardie.

Sehr selten: Arrhythmien, Gefäßerkrankungen.

Selten: Hypertonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Brennen und Trockenheit der Nasenschleimhaut, Niesen.

Gelegentlich: Nach Abklingen der Wirkung verstärkte Schleimhautschwellung, Nasenbluten.

Sehr selten: Apnoe (berichtet bei Anwendung von Xylometazolin bei jungen Säuglingen und Neugeborenen).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Müdigkeit (Schläfrigkeit, Sedierung).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

10.4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Das klinische Bild einer Intoxikation mit Imidazol-Derivaten kann verwirrend sein, da sich Phasen der Stimulation mit Phasen einer Unterdrückung des zentralen Nervensystems und des kardiovaskulären Systems abwechseln können.

Symptome einer Stimulation des zentralen Nervensystems sind Angstgefühl, Erregung, Halluzinationen und Konvulsionen.

Symptome infolge der Hemmung des zentralen Nervensystems sind Erniedrigung der Körpertemperatur, Lethargie, Schläfrigkeit und Koma.

Folgende weitere Symptome können auftreten: Miosis, Mydriasis, Schwitzen, Fieber, Blässe, Zyanose, Übelkeit und Erbrechen, Tachykardie, Bradykardie, kardiale Arrhythmie, Herzstillstand, Herzklopfen, Hypertonie, schockähnliche Hypotonie, Lungenödem, Atemdepression und Apnoe, psychogene Störungen.

Besonders bei Kindern kommt es nach Überdosierung häufig zu dominierenden zentralnervösen Effekten mit Krämpfen und Koma, Bradykardie, Apnoe sowie einer Hypertonie, die von einer Hypotonie abgelöst werden kann.

Therapie einer Intoxikation

Bei schwerer Überdosierung ist eine stationäre Intensivtherapie angezeigt. Die Gabe von medizinischer Kohle (Absorbens), Natriumsulfat (Laxans) oder eine Magenspülung (bei großen Mengen) sollte unverzüglich erfolgen, da die Resorption von Xylometazolin schnell erfolgen kann. Zur Blutdrucksenkung kann ein nicht selektiver Alpha-Blocker gegeben werden. Vasopressoren sind kontraindiziert. Gegebenenfalls Fiebersenkung, antikonvulsive Therapie und Sauerstoffbeatmung.

10.5 Pharmakologische Eigenschaften

10.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung, Sympathomimetika, rein

ATC-Code: R01AA07

Xylometazolin, ein Imidazolderivat, ist ein alpha-adrenerg wirkendes Sympathomimetikum. Es wirkt vaso-konstriktorisch und bewirkt so ein Anschwellen der Schleimhäute. Die Wirkung setzt gewöhnlich innerhalb von 5–10 Minuten ein und macht sich in einer erleichterten Nasenatmung, bedingt durch Schleimhautabschwellung und besseren Sekretabfluss, bemerkbar.

10.5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkung von Xylometazolin setzt innerhalb von wenigen Minuten ein und hält mehrere Stunden (im Durchschnitt 6 bis 8 h) lang an.

Gelegentlich kann bei intranasaler Applikation die resorbierte Menge des Wirkstoffs ausreichen, um systemische Effekte, z. B. am Zentralnervensystem und am Herz-Kreislauf-System, hervorzurufen.

Daten aus pharmakokinetischen Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

10.5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter nasaler Verabreichung an Hunde ergaben sich keine Sicherheitsrisiken für den Menschen. Eine In-vitro-Untersuchung zur Mutagenität an Bakterien verlief negativ. Zur Kanzerogenität liegen keine Daten vor. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Dosierungen oberhalb therapeutischer Mengen waren embryolethal oder führten zu einem verminderten Wachstum der Feten. Bei Ratten wurde die Milchproduktion gehemmt. Es liegen keine Anzeichen für Fertilitätsstörungen vor.

10.6 Pharmazeutische Angaben

10.6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Natriumchlorid, Gereinigtes Wasser

10.6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

10.6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses: [x] Monate.

(Durch entsprechende Untersuchungen ist die Anbruchsstabilität zu ermitteln)

10.6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

10.6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[Beschreibung des Behältnisses und der Dosiervorrichtung]

Originalpackung mit x ml Nasenspray, Lösung.

10.6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

10.7 Pharmazeutischer Unternehmer

10.8 Stand der Information: (Monat/Jahr)

10.9 Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.“

61. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 277 wird wie folgt gefasst:

„1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Brennnesselblätter

2 Darreichungsform

Arzneitee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoff

Brennnesselblätter (AB)

3.2 Haltbarkeit:

Die Dauer der Haltbarkeit in den Behältnissen nach Abschnitt 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 10 AMG:

5.1 Zulassungsnummer

2479.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben, insbesondere nach § 11 AMG:

6.1 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel traditionell angewendet zur Durchspülung der Harnwege sowie bei Gelenkschmerzen.

6.2 Anwendungsgebiete

Traditionell zur Durchspülung der ableitenden Harnwege, unterstützend bei leichten Harnwegsbeschwerden. Traditionell zur Linderung leichter Gelenkschmerzen.

Diese Anwendungen stützen sich ausschließlich auf die langjährige Anwendung des Arzneimittels in den Anwendungsgebieten.

6.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Brennnesselblättern, Wasseransammlungen (Ödeme) infolge eingeschränkter Herz- und/oder Nierentätigkeit, Empfohlene Reduzierung der Flüssigkeitsaufnahme aufgrund von bestehenden Erkrankungen.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Durchspülung der ableitenden Harnwege

Bei Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren sowie bei Verschlechterung der Beschwerden oder Auftreten von Beschwerden wie Fieber, Schmerzen beim Wasserlassen, krampfartigen Schmerzen, akuter Harnverhaltung oder bei Blut im Urin muss ein Arzt aufgesucht werden.

Anwendung bei leichten Gelenkschmerzen

Bei akuten Zuständen, die z. B. mit Rötung, Schwellung oder Überwärmung von Gelenken einhergehen sowie andauernden oder periodisch wiederkehrenden Beschwerden ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen.

Kinder

Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht ausreichend untersucht. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene einschließlich Ältere

Einzeldosis: 2 bis 4 g geschnittene Brennnesselblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeuteln (die genaue Anzahl ist, in Abhängigkeit des Füllgrades, anzugeben) werden mit 150 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Tagesdosis: 3 bis 6 Mal. Die Gesamttagesdosis soll 8 bis 12 g geschnittene Brennnesselblätter nicht überschreiten.

Auf zusätzlich reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

6.7 Dauer der Anwendung

Durchspülung der ableitenden Harnwege:

Nicht länger als 2 bis 4 Wochen.

Anwendung bei leichten Gelenkschmerzen:

Nicht länger als 4 Wochen.

6.8 Nebenwirkungen

Leichte Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) und Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, Ausschlag, Nesselsucht) können auftreten.

Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: [Name und Anschrift].

Stand der Information: (Monat/Jahr).“

62. In der Monographie des Teils II, 2. Abschnitt, laufende Nummer 3, wird in Nummer 8.3 das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
63. In der Monographie des Teils II, 2. Abschnitt, laufende Nummer 4, wird in Nummer 8.3 das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
64. In der Monographie des Teils II, 2. Abschnitt, laufende Nummer 5, wird in Nummer 8.3 das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
65. In der Monographie des Teils II, 2. Abschnitt, laufende Nummer 6, wird in Nummer 8.3 das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
66. In der Monographie des Teils II, 2. Abschnitt, laufende Nummer 7, wird in Nummer 8.3 das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
67. In der Monographie des Teils II, 2. Abschnitt, laufende Nummer 8, wird in Nummer 8.3 das Wort „Apothekenpflichtig“ durch das Wort „Verschreibungspflichtig“ ersetzt.
68. Die Monographie des Teils II, 2. Abschnitt, laufende Nummer 18, wird wie folgt geändert:
 - a) In den Nummern 8.3, 9.10 und 10.5.11 werden die Wörter „Nach der Behandlung darf Honig erst im darauf folgenden Frühjahr gewonnen werden“ durch die Wörter „Honig: Null Tage für korrekt behandelte Völker. Behandlung ohne aufgesetzte Honigräume ausführen“ ersetzt.
 - b) In den Nummern 8.3 und 10.8 wird das Wort „Apothekenpflichtig“ gestrichen.
 - c) In den Nummern 9.3 und 10.5.3 werden die Wörter „Bei Einhalten der Dosieranleitungen und Art der Anwendung sind keine bekannt“ durch die Wörter „Die Oxalsäuredihydrat-Lösung nicht an Völkern mit Brut anwenden, da die Lösung nicht auf Varroamilben in Brutzellen wirkt“ ersetzt.
 - d) In den Nummern 9.2, 9.4, 9.6, 9.7, 10.3, 10.5.2, 10.5.5, 10.5.8, 10.5.10 wird das Wort „Spätherbst“ durch die Wörter „Herbst/Winter“ ersetzt.
 - e) In den Nummern 9.9 und 10.5.4 werden die Wörter „Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin“ durch die Wörter „Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin“ ersetzt.
 - f) Der Nummern 9.11 werden die Wörter „Die gebrauchsfertige Lösung ist zur sofortigen Anwendung bestimmt“ angefügt.
69. In Teil 3 wird in der Allgemeinen Bestimmung folgende Nummer 25 angefügt:

„25. Zusätzliche Kennzeichnungsvorgaben (im Sinne einschlägiger Leitlinien) sind auch für diese Arzneimittel zu berücksichtigen. Es ist zwischen den Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen und den Arzneimitteln zur Anwendung bei Tieren zu unterscheiden.“