

24. 10. 95

G

Verordnung

des Bundesministeriums für Gesundheit

Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

A. Zielsetzung

Ziel der Achten Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln ist es, weitere 17 Fertig-arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, sowie ein weiteres Arzneimittel, das zur Anwendung bei Tieren bestimmt ist, von der Pflicht zur Einzelzulassung und der damit verbundenen Erarbeitung von Zulassungsunterlagen freizustellen. Zudem soll die Zulassungsbehörde von der Bearbeitung vieler gleichartiger Zulassungsanträge entlastet werden.

B. Lösung

Die Rechtsverordnung unterstellt auf Grund der Ermächtigung nach § 36 des Arzneimittelgesetzes weitere 18 Fertigarzneimittel der Standardzulassung (Freistellung von der Einzelzulassung).

C. Alternativen

Keine

D. Kosten

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung nicht mit Kosten belastet. Auswirkungen auf Einzelpreise und das Preisniveau, insbesondere das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten, da für die Hersteller höchstens geringfügige zusätzliche Kosten bei der Herstellung von Fertigarzneimitteln nach Monographien dieser Verordnung entstehen werden.

680/95

Bundesrat

Drucksache 680/95

24. 10. 95

G

Verordnung

des Bundesministeriums für Gesundheit

Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

Der Chef
des Bundeskanzleramtes
031 (312) – 231 03 – Ar 161/95

Bonn, den 24. Oktober 1995

An den
Präsidenten des Bundesrates

Hiermit übersende ich die von dem Bundesministerium für Gesundheit zu erlassende

Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über
Standardzulassungen von Arzneimitteln

mit Begründung und Vorblatt.

Ich bitte, die Zustimmung des Bundesrates aufgrund des Artikels 80 Abs. 2 des Grundgesetzes herbeizuführen.

Friedrich Bohl

680/35

**Achte Verordnung
zur
Änderung der Verordnung über Standardzulassungen
von Arzneimitteln
Vom 1995**

Auf Grund des § 36 Abs. 1 und 3 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3018) verordnet das Bundesministerium für Gesundheit im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Standardzulassungen:

Artikel 1

Die Anlage der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 20. Januar 1995 (BGBl. I S. 90), wird nach Maßgabe der Anlage zu dieser Verordnung geändert.

Artikel 2

Arzneimittel, die am Tag des Inkrafttretens dieser Verordnung nicht den Vorschriften dieser Verordnung entsprechen, dürfen noch zwei Jahre nach Inkrafttreten dieser Verordnung in den Verkehr gebracht werden, soweit sie den vor Inkrafttreten dieser Verordnung geltenden Vorschriften entsprechen. Dies gilt nicht für Arzneimittel, die den vor Inkrafttreten dieser Verordnung geltenden Vorschriften der Monographien mit den laufenden Nummern 149, 150, 151 und 152 entsprechen.

Artikel 3

Diese Verordnung tritt am 1. Februar 1996 in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den 1995

Der Bundesminister für Gesundheit

Begründung

A. Allgemeiner Teil

§ 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ermächtigt das Bundesministerium für Gesundheit, nach Anhörung von Sachverständigen im Einvernehmen mit den Bundesministerien für Wirtschaft sowie für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates Fertigarzneimittel von der Pflicht der Einzelzulassung nach § 21 AMG freizustellen, soweit eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier nicht zu befürchten ist, weil die Anforderungen an die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erwiesen sind. Sinn der Ermächtigung ist es, die Zulassungsbehörde von der Bearbeitung vieler gleichartiger Einzelzulassungen sowie den pharmazeutischen Unternehmer von der Einzelzulassung und der damit verbundenen Erarbeitung von Zulassungsunterlagen zu befreien. Zugleich wird die Übersichtlichkeit des Arzneimittelmarktes erhöht.

Durch die Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601) sowie durch die bisherigen Änderungsverordnungen über Standardzulassungen von Arzneimitteln wurden Arzneimittel zur Anwendung bei Menschen sowie Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren monographisch beschrieben und von der Einzelzulassung freigestellt. Durch die vorliegende Verordnung kommen weitere Monographien von 17 Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen und von einem Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren hinzu.

Eine große Anzahl bestehender Monographien wird neugefaßt, andere an die Anforderungen des Deutschen Arzneibuches angeglichen. Die Änderungen sind insbesondere wegen der Kennzeichnungsvorschriften, die auf Monographietiteln des Arzneibuches basieren, und wegen der Bezugnahme auf neue Arzneibuch-Monographien notwendig geworden. Zudem werden die Monographien, in denen Änderungen vorzunehmen sind, gleichzeitig an die von der 5. Novelle des Arzneimittelgesetzes eingeführten Änderungen in § 11 AMG angepaßt.

Der Sachverständigen-Ausschuß für Standardzulassungen wurde gehört.

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung mit Kosten nicht belastet. Auswirkungen auf Einzelpreise und das Preisniveau, insbesondere das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten, da für die Hersteller höchstens geringfügige zusätzliche Kosten bei der Herstellung von Arzneimitteln nach Monographien dieser Verordnung entstehen werden.

B. Besonderer Teil

Zu Artikel 1

Die Änderungen werden wegen ihres Umfangs in einer Anlage zusammengefaßt.

Zur Anlage

Zu Nummer 1

Die Untergliederung der Inhaltsübersicht ist zur besseren Übersicht erforderlich.

Zu Nummer 2 und Nummer 4 Buchstabe a

Die Monographien mit den laufenden Nummern 69, 116 und 174 werden aus der bestehenden Verordnung gestrichen, weil auf Grund der Aufbereitungsergebnisse der Kommission E – Zulassungs- und Aufbereitungskommission für den humanmedizinischen Bereich, phytotherapeutische Therapierichtung und Stoffgruppe – die Wirksamkeit der in den Monographien beschriebenen „Drogen“ bei den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht belegt ist, d. h. eine therapeutische Anwendung kann nicht befürwortet werden. Damit ist die erwiesene Wirksamkeit dieser Arzneimittel als Voraussetzung für eine Standardzulassung nicht mehr gegeben.

Bei den Monographien mit den laufenden Nummern 257 bis 273 handelt es sich um neue Monographien, die den Monographien der bestehenden Verordnung angefügt werden.

Zu Nummer 3 und Nummer 4 Buchstaben b, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m und n

Die unter diesen Nummern genannten Monographien werden an die Anforderungen des Deutschen Arzneibuches angeglichen. Die Angleichungen sind insbesondere wegen der Kennzeichnungsvorschriften, die auf Monographietiteln des Arzneibuches basieren, und wegen der Bezugnahme auf neue Arzneibuch-Monographien, notwendig geworden.

Zudem werden die Monographien, in denen Änderungen vorzunehmen sind, gleichzeitig an die von der 5. Novelle des Arzneimittelgesetzes eingeführten Änderungen in § 11 AMG angepaßt.

Monographien mit den laufenden Nummern 142, 143, 144, 145, 146 und 147 wurden infolge von Stufenplanmaßnahmen (Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II – Paracetamol-haltige Humanarzneimittel) durch die Sechste Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 20. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2370) geändert. Der Erlaß der Rechtsverordnung erfolgte auf der Grundlage von § 36 Abs. 1, 3 und 4 AMG ohne Anhörung von Sachverständigen und ohne Zustimmung des Bundesrates. Die Geltungsdauer der Verordnung war auf ein Jahr befristet. Da das Verordnungsverfahren nach § 36 Abs. 1 AMG innerhalb der Jahresfrist nicht abgeschlossen werden konnte, wurde die Geltungsdauer der Sechsten Verordnung durch die Siebte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln um ein Jahr verlängert. Die bisherigen, auf Grund dieser beiden Verordnungen geänderten Monographien werden durch überarbeitete Monographien ersetzt. Bei der Überarbeitung wurden dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechende Anpassungen an Aufbereitung und Risikoabwehr vorgenommen.

Zu Nummer 4 Buchstabe c

Nach der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel ist nur „Leichtes Magnesiumoxid“ von der Apothekenpflicht freigestellt. Die Aufnahme des Hinweises „Apothekenpflichtig“ in der Monographie „Schweres Magnesiumoxid“ erfolgt zur Klarstellung.

Zu Nummer 4 Buchstaben o und p

Die Änderungen in den Monographien mit den laufenden Nummern 149, 150, 151 und 152 erfolgen auf Grund der Umsetzung der im Rahmen des Stufenplanverfahrens, Stufe II, für erforderlich gehaltenen Maßnahmen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken bei Phenobarbital-haltigen Arzneimitteln.

Zu Nummern 5 und 6

Bei der neuen Monographie mit der laufenden Nummer 15 handelt es sich um ein Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren.

Zu Nummer 7

In Teil III der Anlage „Allgemeine Bestimmungen und Methoden“ der geltenden Verordnung werden die aus dem gegenwärtigen Erkenntnisstand erforderlich werdenden Änderungen bzw. Neuaufnahmen durchgeführt.

Zu Artikel 2

Diese Vorschrift regelt die Übergangsfristen. Der vorgesehenen Übergangsfrist stehen Gründe der Arzneimittelsicherheit nicht entgegen.

Für die auf Grund von Stufenplanmaßnahmen geänderten Monographien über Phenobarbital-haltige Arzneimittel können dagegen aus Gründen der Arzneimittelsicherheit keine Übergangsfristen gewährt werden. Die pharmazeutischen Unternehmer sind über Maßnahmen des Stufenplans informiert worden.

Zu Artikel 3

Diese Vorschrift regelt den Inkraftsetzungstermin.

**Anlage
zur
Achten Verordnung
zur Änderung der Verordnung
über Standardzulassungen von Arzneimitteln
vom 1995**

1. In der Inhaltsübersicht erhält Teil III „Allgemeine Bestimmungen und Methoden“ folgende Fassung:

„Teil III: Allgemeine Bestimmungen und Methoden

1. Abschnitt: Allgemeine Bestimmungen
2. Abschnitt: Allgemeine Methoden“.

2. In Teil I, 1. Abschnitt werden nachfolgende laufende Nummern

69	Basilikumkraut	1429.99.99
116	Kamille, Römische	1069.99.99
174	Taubnesselkraut, Weißes	1359.99.99

gestrichen und nach der laufenden Nummer 256 die laufenden Nummern 257 bis 273 wie folgt angefügt:

„257	Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg	2309.99.99
258	Bockshornsamensamen	2319.99.99
259	Boldoblätter	2329.99.99
260	Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %	2089.99.99
261	Calciumchlorid-Lösung 12,9 %	1769.98.99
262	Curcumawurzelstock	2339.99.99
263	Distickstoffmonoxid für medizinische Zwecke	2349.99.99
264	Kaliumchlorid-Lösung 26,1 %	6999.96.99
265	Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 %	2179.98.99
266	Minzöl	2369.99.99
267	Odermennigkraut	2379.99.99
268	Primelwurzel	2389.99.99
269	Sauerstoff für medizinische Zwecke	2409.99.99
270	Sternanis	2419.99.99
271	Walnußblätter	2429.99.99
272	Wollblumen	2449.99.99
273	Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %	2459.99.99“.

3. In Teil I, 1. Abschnitt wird in der Bezeichnung der laufenden Nummer 93 nach dem Wort „Fenchel“ ein Komma und das Wort „Bitterer“ angefügt.

4. Teil I, 2. Abschnitt wird wie folgt geändert:

- a) Die Monographien der laufenden Nummern 69, 116 und 174 werden gestrichen und nach der Monographie der laufenden Nummer 256 die nachfolgenden Monographien mit den laufenden Nummern 257 bis 273 angefügt:

Lfd. Nr. 257 Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg

- | | |
|--|--|
| <p>1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels
Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg</p> <p>2 Darreichungsform
Kapseln</p> <p>3 Eigenschaften und Prüfungen</p> <p>3.1 Ausgangsstoff
Ambroxolhydrochlorid
Die Substanz muß der Monographie „Ambroxolhydrochlorid“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.</p> <p>3.2 Fertigarzneimittel</p> <p>3.2.1 Aussehen, Eigenschaften
Hartgelatinesteckkapseln, an deren Außenseiten kein Pulver anhaften darf.</p> <p>3.2.2 Gehalt
Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Ambroxolhydrochlorid.
Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Ambroxolhydrochlorid.</p> <p>3.2.3 Haltbarkeit
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens 1 Jahr.</p> <p>4 Behältnisse
Dichtschließende Behältnisse aus
– Braunglas, mit Verschlüssen aus Polyethylen oder Polypropylen
– Tiefziehfolie
Material: Aluminiumfolie von 0,02 mm Dicke mit ca. 6 g/m² Heißsiegellack auf PVC-Basis sowie opake Hart-PVC-Tiefziehfolie von 0,2 mm Dicke, einseitig beschichtet mit 40 g/m² PVDC.</p> <p>5 Kennzeichnung
Nach § 10 AMG, insbesondere:</p> <p>5.1 Zulassungsnummer
2309.99.99</p> <p>5.2 Art der Anwendung
Zum Einnehmen.</p> | <p>5.3 Hinweise
Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.</p> <p>6 Packungsbeilage
Nach § 11 AMG, insbesondere:</p> <p>6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe
Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.</p> <p>6.2 Anwendungsgebiete
Zur Anwendung bei Erkrankungen der Luftwege, die mit starker Sekretion eines hyperviskosen (zähen) Schleims einhergehen:
Akute und chronische Formen der Atemwegserkrankungen, vor allem akute und chronische Bronchitis, Bronchiektasie (Erweiterung der Bronchialäste), asthmoide Bronchitis, Asthma bronchiale, Bronchiolitis (Entzündung der kleinen Bronchialwege), Mukoviszidose (angeborene Stoffwechselstörung mit gleichzeitiger Störung der schleimproduzierenden Zellen des Bronchialtrakts).</p> <p>6.3 Gegenanzeigen
Das Arzneimittel sollte nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol.
Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollten Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg sollten während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.</p> <p>6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol mit Antitussiva (hustenstillende Mittel) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, so daß die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.
Ferner ist über eine verstärkte Penetration der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Ery-</p> |
|--|--|

- thromycin in das Bronchialsekret berichtet worden, wenn diese zusammen mit Ambroxol verabreicht wurden. Diese Wechselwirkung wird beim Doxycyclin bereits therapeutisch genutzt.
- Über Wechselwirkungen von Ambroxol mit anderen Mitteln, die zur Basisbehandlung des bronchitischen Syndroms gehören (Bronchospasmolytika, Methylxanthine, Kortikosteroide), ist nichts bekannt.
- 6.5 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung**
- Soweit nicht anders verordnet, werden für Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg folgende Dosierungen empfohlen:
- Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:
- Während der ersten 2 bis 3 Tage wird 3mal täglich 1 Kapsel, danach 2mal täglich 1 Kapsel eingenommen.
- Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg sind für Kinder unter 12 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.
- Hinweis:**
- Bei schwerer Niereninsuffizienz (Einschränkung der Nierenfunktion) sollte die Erhaltungsdosis entsprechend vermindert oder das Dosierungsintervall verlängert werden.
- Art und Dauer der Anwendung:**
- Die Kapseln werden nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit (z. B. Wasser, Saft oder Tee) eingenommen.
- Über die Dauer der Anwendung sollte vom behandelnden Arzt je nach Indikation und Krankheitsverlauf individuell entschieden werden.
- Hinweis:**
- Die schleimlösende Wirkung von Ambroxol wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt.
- 6.6 Hinweise für den Fall der Überdosierung**
- Symptome der akuten Überdosierung sind nach der Einnahme meist durch lokale Reizwirkung bedingt und bestehen in Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Halskratzen sowie Magen- und Bauchschmerzen.
- Bei extremer Überdosierung ist als erste Maßnahme Erbrechen auszulösen und eventuell Flüssigkeit (Milch, Tee) zu trinken. Falls die Arzneimittelleinnahme nicht länger als 1 bis 2 Stunden zurückliegt, kann eine Magenspülung sinnvoll sein.
- 6.7 Nebenwirkungen**
- In seltenen Fällen können Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit und Bauchschmerzen) sowie allergische Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Gesichtsschwellungen, Atemnot, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost) auftreten. Ferner wurde von Patienten nach Gabe von Ambroxol in seltenen Fällen über Trockenheit des Mundes und der Luftwege, Sialorrhöe (vermehrter Speichelfluß), Rhinorrhöe (vermehrte Sekretion der Nase), Obstipation (Verstopfung) und Dysurie (erschwertes Wasserlassen) geklagt.
- In einem Fall wurde über das Auftreten eines anaphylaktischen (allergischen) Schocks berichtet, weiterhin liegt ein Einzelfallbericht einer allergischen Kontaktdermatitis (Hautentzündung) vor.
- 6.8 Hinweis**
- Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
- 7 Fachinformation**
- Nach § 11 a AMG, insbesondere:
- 7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**
- Apothekenpflichtig.
- 7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe**
- Broncho-Sekretolytikum.
- 7.3 Anwendungsgebiete**
- Zur Anwendung bei Erkrankungen der Luftwege, die mit starker Sekretion eines hyperviskosen Schleims einhergehen:
- Akute und chronische Formen der Atemwegserkrankungen, vor allem akute und chronische Bronchitis, Bronchiektasie, asthmoide Bronchitis, Asthma bronchiale, Bronchiolitis, Mukoviszidose.
- 7.4 Gegenanzeigen**
- Das Arzneimittel sollte nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol.
- Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollten Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.
- Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:**
- Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg sollten während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.
- 7.5 Nebenwirkungen**
- In seltenen Fällen können Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit und Bauchschmerzen) sowie allergische Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Gesichtsschwellungen, Atemnot,

Temperaturanstieg mit Schüttelfrost) auftreten. Ferner wurde von Patienten nach Gabe von Ambroxol in seltenen Fällen über Trockenheit des Mundes und der Luftwege, Sialorrhöe, Rhinorrhöe, Obstipation und Dysurie geklagt.

In einem Fall wurde über das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks berichtet, weiterhin liegt ein Einzelfallbericht einer allergischen Kontaktdermatitis vor.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, so daß die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Ferner ist über eine verstärkte Penetration der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Erythromycin in das Bronchialsekret berichtet worden, wenn diese zusammen mit Ambroxol verabreicht wurden. Diese Interaktion wird beim Doxycyclin bereits therapeutisch genutzt.

Über Wechselwirkungen von Ambroxol mit anderen Mitteln, die zur Basismedikation des bronchitischen Syndroms gehören (Bronchospasmolytika, Methylxanthine, Kortikosteroide), ist bisher nichts bekannt.

7.7 Warnhinweise

Siehe „Gegenanzeigen“.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Für Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg werden folgende Dosierungen empfohlen:

Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:

Während der ersten 2 bis 3 Tage wird 3mal täglich 1 Kapsel, danach 2mal täglich 1 Kapsel eingenommen.

Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg sind für Kinder unter 12 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Hinweis:

Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis entsprechend vermindert oder das Dosierungsintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln werden nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit (z. B. Wasser, Saft oder Tee) eingenommen.

Über die Dauer der Anwendung sollte je nach Indikation und Krankheitsverlauf individuell entschieden werden.

Hinweis:

Die schleimlösende Wirkung von Ambroxol wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:

Ambroxol wurde bei parenteraler Gabe bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag gut vertragen. Dennoch können Überdosierungen von Ambroxol vor allem bei gutschmeckenden Hustensäften vorkommen.

Symptome der akuten Überdosierung sind nach peroraler Gabe meist durch lokale Reizwirkung bedingt und bestehen in Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Halskratzen sowie Magen- und Bauchschmerzen. Systemische Nebenwirkungen (Blutdrucksenkungen) treten nur selten auf, da infolge des Erbrechens und der Diarrhoe nur geringe Mengen von Ambroxol resorbiert werden.

Therapie von Intoxikationen:

Bei extremer Überdosierung als erste Maßnahme Erbrechen auslösen und eventuell Flüssigkeit (Milch, Tee) trinken lassen. Falls die Arzneimittelaufnahme nicht länger als 1 bis 2 Stunden zurückliegt, können Magenspülungen sinnvoll sein. Ferner können Kreislaufüberwachung und ggf. symptomatische Therapiemaßnahmen angezeigt sein.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des großen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus Geweben ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ambroxol ist ein aktiver N-Desmethyl-Metabolit des Bromhexins. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden jedoch sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden. So soll durch Ambroxol die Produktion eines Tracheobronchialsekrets geringerer Viskosität stimuliert werden, wobei die Viskositätsminderung über eine Verringerung der Quervernetzung saurer Mucopolysaccharide bewirkt werden soll. Ein weiterer expektorationsfördernder Mechanismus soll in einer Verbesserung des mukoziliären Transports aufgrund einer Anregung der Zilienmotilität begründet sein.

Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Synthese und Sekretion von Surfactant („Surfactant-Aktivierung“) nach Ambroxol-Gabe berichtet, ferner wurden Hinweise für eine

Erhöhung der Permeabilität der Gefäß-Bronchialschranke gefunden.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Siehe auch Punkt 7.11 „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“.

Chronische Toxizität:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an zwei Tierspezies zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential:

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Ambroxol.

Bisherige Untersuchungen von Ambroxol auf Mutagenität verliefen negativ; ausführliche Prüfungen wurden jedoch bislang nicht vorgenommen.

Reproduktionstoxizität:

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte und Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg bzw. 200 mg/kg/Tag keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg/Tag beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg/Tag nicht beobachtet.

Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Mit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor.

7.12.3 Pharmakokinetik

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Es unterliegt einem hepatischen „First-pass“-Metabolismus, durch den etwa 20 bis 30 %

der applizierten Dosis eliminiert werden (absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol: 70 bis 80 %). Pharmakokinetische Studien mit einer 30 mg-Einzeldosis von Ambroxol ergaben, daß im Mittel nach ca. 2 Stunden eine maximale Plasmakonzentration von 88,8 ng/ml erreicht wird. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 75 %. Aufgrund der hepatischen Biotransformation entstehen die pharmakologisch inaktive Dibromanthranilsäure sowie Glucuronid-Konjugate der Muttersubstanz.

Nach oraler Gabe von Ambroxol wurde eine renale Clearance von 53 ml/min ermittelt, nach i.v.-Injektion betrugen die Daten für das Verteilungsvolumen 1,52 l/kg sowie für die gesamte Plasmaclearance 565 ml/min. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 7 bis 12 Stunden, wobei die Elimination biphasisch erfolgt. Dabei wurde die Eliminationshalbwertszeit für die alpha-Phase mit 1,3 Stunden und für die beta-Phase mit 8,8 Stunden bestimmt. Ambroxol wird nur zu ca. 5 % unverändert renal eliminiert, während etwa 90 % der Dosis in Form der gut wasserlöslichen Metaboliten ausgeschieden werden.

Bei schweren Lebererkrankungen ist eine Verringerung der Clearance nicht auszuschließen, bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist die Eliminationshalbwertszeit für Ambroxol verlängert.

Durchschnittlich tritt die Wirkung bei oraler Verabreichung nach 30 Minuten ein und hält je nach Höhe der Einzeldosis 6 bis 12 Stunden an.

Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

7.13 Sonstige Hinweise

Keine.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 258 Bockshornsamen

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Bockshornsamen	6.2	Anwendungsgebiete Innerliche Anwendung bei: Appetitlosigkeit Äußerliche Anwendung bei: lokalen Entzündungen.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glatttem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3mal täglich vor den Mahlzeiten ein knapper halber Teelöffel voll (ca. 2 g) zerkleinerter Bockshornsamen mit Flüssigkeit eingenommen. Zur äußerlichen Anwendung werden 1mal täglich 50 g gepulverte Bockshornsamen mit 1/4 l Wasser 5 Minuten lang gekocht und dann als feucht-warmer Breiumschlag verwendet.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 2319.99.99	6.7	Nebenwirkungen Bei wiederholter äußerer Anwendung können unerwünschte Hautreaktionen auftreten.
5.2	Art der Anwendung Zum Einnehmen und zur Bereitung von Breiumschlägen.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel / Mittel bei örtlichen Entzündungen.		

Lfd. Nr. 259 Boldoblätter

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Boldoblätter	2	Darreichungsform Tee
----------	--	----------	--------------------------------

3	Eigenschaften und Prüfungen	6.2	Anwendungsgebiete
3.1	Qualitätsvorschrift		Leichte krampfartige Magen-Darm-Störungen; Verdauungsbeschwerden, besonders bei funktionellen Störungen des ableitenden Gallensystems.
	Die Droge muß der Monographie „Boldoblätter“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.	6.3	Gegenanzeigen
3.2	Haltbarkeit		Verschluß der Gallenwege, schwere Lebererkrankungen.
	Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 2 Jahre.		Bei Gallensteinleiden nur nach Rücksprache mit einem Arzt anzuwenden.
4	Behältnisse	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
	Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .		Keine bekannt.
5	Kennzeichnung	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung
	Nach § 10 AMG, insbesondere:		Soweit nicht anders verordnet, wird 2mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:
5.1	Zulassungsnummer		1 Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Boldoblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
	2329.99.99	6.6	Dauer der Anwendung
5.2	Art der Anwendung		Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
	Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen
5.3	Hinweis		Keine bekannt.
	Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis
6	Packungsbeilage		Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
	Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe		
	Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.		

Lfd. Nr. 260 Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels	4	Herstellungsvorschrift
	Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %		Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Bupivacainhydrochlorid 1 H ₂ O und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von höchstens 0,45 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 min bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.
2	Darreichungsform		
	Injektionslösung		
3	Zusammensetzung		
	Wirksamer Bestandteil:		
	Bupivacainhydrochlorid 1 H ₂ O	0,264 g	
	Sonstige Bestandteile:		
	Natriumchlorid	0,85 g	
	Wasser für Injektionszwecke zu	100,0 ml	

5 Inprozeß-Kontrollen**Überprüfung**

- der relativen Dichte (AB.V.6.4): 1,002 bis 1,006
oder
- des Brechungsindex (AB.V.6.5): 1,334 bis 1,336
sowie
- des pH-Wertes (AB.V.6.3.1): 4,0 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen**6.1 Aussehen, Eigenschaften**

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB.V.6.3.1) zwischen 4,0 und 6,5; relative Dichte (AB.V.6.4) zwischen 1,002 und 1,006; Brechungsindex (AB.V.6.5) zwischen 1,334 und 1,336.

6.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %.

Referenzlösung: 2,64 mg eines als Standard geeigneten Bupivacainhydrochlorids 1 H₂O pro 1,0 ml Methanol R.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 17 Volumteilen Wasser, 17 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 66 Volumteilen 1-Butanol R über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft wird mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R angesprüht. 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.

6.3 Prüfung auf Reinheit

2,6-Dimethylanilin: höchstens 400 ppm.

Ein 30 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O entsprechendes Volumen Injektionslösung wird mit Wasser zu 15 ml verdünnt. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R alkalisiert und anschließend 3mal mit jeweils 10 ml Chloroform R extrahiert. Die gesammelten Chloroformauszüge werden über wasserfreiem Natriumsulfat R getrocknet und filtriert; das Filter wird mit 5 ml Chloroform R gewaschen. Nach dem Einengen des Lösungsmittels bis zur Trockne wird der Rückstand in 2 ml Methanol R gelöst. Der Lösung werden 1 ml einer frisch bereiteten 1prozen-

tigen Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd R in Methanol R und 2 ml wasserfreie Essigsäure R hinzugefügt. Nach 10 min darf die Lösung nicht stärker gefärbt sein als eine gleichzeitig und in gleicher Weise hergestellte Referenzlösung aus einer Mischung von 12 ml einer wäßrigen Lösung mit 1 µg 2,6-Dimethylanilin R pro 1,0 ml und 3 ml Wasser.

6.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB.V.6.19).

Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird mit 0,1N-Salzsäure zu einer Konzentration von 0,528 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O pro 1,0 ml verdünnt.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 263 nm gegen 0,1 N-Salzsäure als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Bupivacainhydrochlorids 1 H₂O in 0,1 N-Salzsäure mit einer Konzentration von 0,528 mg pro 1,0 ml.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Ampullen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2089.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur periduralen Injektion bei rückenmarksnaher Leitungsanästhesie, zur Einspritzung in das Gewebe in einem umschriebenen Bezirk bei der Infiltrationsanästhesie, zur lokalen Applikation mit gezielter Punktion in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen bei peripherer Leitungsanästhesie, bei der Schmerztherapie und Sympathikusblockade.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

pH-Wert: 4,0 bis 6,5.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Mittel zur örtlichen Betäubung.

9.2 Anwendungsgebiete

Bestimmte Verfahren der Schmerzverhütung und Schmerzbehandlung:

- periphere und rückenmarksnähe Leitungsanästhesie
- Infiltrationsanästhesie
- Schmerztherapie mit Lokalanästhetika
- Sympathikusblockade.

9.3 Gegenanzeigen

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ
- schweren Störungen des Herzreizleitungssystems
- akutem Versagen der Herzleistung
- Injektion in ein Gefäß
- Betäubung des Gebärmutterhalses (Parazervicalanästhesie).

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z. B.

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankung
- Gefäßverschlüssen
- Arteriosklerose
- Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit.

Hinweis:

Die Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Im Tierversuch sind fruchtschädigende Wirkungen aufgetreten. Kontrollierte Studien beim Menschen über mögliche Effekte von

Bupivacain in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Daher darf eine Anwendung während der Schwangerschaft nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacain konnte im Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch festgestellt werden.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Applikation mit gefäßverengenden Mitteln wird die Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid verlängert.

Es ist zu beachten, daß unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln, nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern daß allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muß. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die Prothrombinzeit bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnähen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

9.5 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Grundsätzlich gilt, daß nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer Körpergröße von ca. 150 cm bei einzeltiger Anwendung.

Brachialplexus-Blockade	15–40 ml
Grenzstrang-Blockade	5–10 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	4– 8 ml
N. cutan. femoris lateralis-Blockade	10–15 ml

N. femoralis-Blockade	5–10 ml
N. ischiadicus-Blockade	10–20 ml
N. mandibularis-Blockade	2– 5 ml
N. maxillaris-Blockade	2– 5 ml
N. medianus-Blockade	5 ml
N. obturatorius-Blockade	15–20 ml
N. phrenicus-Blockade	10 ml
N. radialis-Blockade	10–20 ml
N. ulnaris-Blockade	5–10 ml
Parazervical-Blockade, pro Seite	10 ml
Paravertebral-Blockade	5–10 ml
Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Psoas-Kompartiment-Blockade	20–30 ml
Sakral-Blockade	15–40 ml
Stellatum-Blockade	5–10 ml
Trigeminus-Blockade	1– 5 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10–30 ml

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung bis zu 2 mg/kg Körpermasse, jedoch nicht mehr als 150 mg Bupivacainhydrochlorid.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (s. maximale Dosis).

Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen, Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich (verkleinerter Periduralraum durch gestauten Plexus venosus intravertebralis).

Art und Dauer der Anwendung:

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird die Lösung in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt. Zur peripheren Leitungsanästhesie, zur Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Für die kontinuierliche Periduralanästhesie kann für den Lumbalbereich eine Dosierung von 4 bis 8 ml/Stunde und für den Thorakalbereich von 2 bis 4 ml/Stunde Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % injiziert werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie (rasche Toleranzentwicklung gegenüber dem Arzneimittel) zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muß unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verworfen.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen (Drehung der Kanüle um 180 °) aspirieren
- nicht in infizierte Bereiche injizieren
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der spinalen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, daß das Instrumentarium zur Wiederbelebung, wie zum Beispiel zur Freihaltung der Atemwege, zur Sauerstoffzufuhr und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Entsprechende Kenntnisse zur erfolgreichen Durchführung einer Spinalanästhesie werden als bekannt vorausgesetzt.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

9.6 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika bestimmten Substanztyps (Amide). Unerwünschte, bestimmte Organsysteme betreffende Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 1,2 bis 2 µg/ml auftreten können, sind methodisch (verursacht durch die Art der Anwendung) oder pharmakodynamisch/pharmakokinetisch bedingt und betreffen entweder das Zentralnervensystem oder/und das Herz-Kreislauf-System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Lösungsmengen
- durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß

- durch unbeabsichtigte Injektion in den Spinalkanal (intrathekal) bei vorgesehener Periduralanästhesie
- massiver Blutdruckabfall durch hohe Periduralanästhesie oder Spinalanästhesie.

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.

Nach einer Spinalanästhesie treten häufig Harnblasenfunktionsstörungen auf.

Die Nebenwirkungen lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation	Kribbeln in den Lippen und/oder der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit
mittelschwere Intoxikation	Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung
schwere Intoxikation	Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation	Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung
mittelschwere Intoxikation	beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe
schwere Intoxikation	starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamer Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie)

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Verkehrshinweis:

Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung dieses Arzneimittels muß vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

9.7 Hinweise:

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

pH-Wert der Lösung: 4,0 bis 6,5.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lokalanästhetikum der Anilidreihe mit Langzeitwirkung.

10.3 Anwendungsgebiete

- Periphere und rückenmarksfreie Leitungsanästhesie
- Infiltrationsanästhesie
- Schmerztherapie mit Lokalanästhetika
- Sympathikusblockade.

10.4 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % ist kontraindiziert bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ
- schweren kardialen Überleitungsstörungen
- akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- intravasaler Injektion
- Parazervicalanästhesie in der Geburtshilfe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z. B.

- nicht korrigierter Volumenmangel
- erhebliche Gerinnungsstörungen
- erhöhter Hirndruck.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankung
- obliterativer Gefäßerkrankung
- Arteriosklerose
- diabetischer Neuropathie.

Hinweis:

Die Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Bupivacain in der Frühschwangerschaft darf nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen.

Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie in der Geburtshilfe, wenn massive Blutungen drohen oder vorhanden sind (z. B. bei tiefer Implantation der Plazenta oder nach vorzeitiger Plazentalösung).

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacain bei 5 Patientinnen konnte im Zeitraum von 2 bis 48 Stunden post partum kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze kleiner als 0,02 µg/ml) bei maximalen maternalen Serumspiegeln von $0,45 \pm 0,06$ µg/ml.

10.5 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Amid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Plasmaspiegels von 1,2 bis 2 µg/ml auftreten können, sind methodisch oder pharmakodynamisch/pharmakokinetisch bedingt und betreffen entweder das Zentralnervensystem oder/und das kardiovaskuläre System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu hoher Volumina
- durch akzidentelle intravasale Injektion
- durch akzidentelle intrathekale Injektion bei vorgesehener Periduralanästhesie
- massiver Blutdruckabfall durch hohe Periduralanästhesie oder Spinalanästhesie.

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten. Nach einer Spinalanästhesie treten häufig Harnblasenfunktionsstörungen auf.

Die Nebenwirkungen lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation	Kribbeln in den Lippen, Zungenparästhesien, periorale Taubheit, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit
mittelschwere Intoxikation	Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Tremor, choreiforme Bewegungen, tonisch-klonische Krämpfe, Mydriasis, Tachypnoe
schwere Intoxikation	Erbrechen mit Aspiration, Sphinkterlähmung, Tonusverlust, Stupor, irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation	Herzklopfen, Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe
mittelschwere Intoxikation	Tachykardie, Arrhythmie, Zyanose, Blässe
schwere Intoxikation	schwere Zyanose, Bradykardie, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Verkehrshinweis:

Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung muß vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Applikation mit Vasokonstriktoren wird die Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid verlängert.

Es ist zu beachten, daß unter Behandlung mit Antikoagulantien (Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßpunktion im Rahmen der Anästhesie zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern daß allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muß. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die Prothrombinzeit bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die

Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer low-dose-Heparinprophylaxe durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor der geplanten rückenmarksnahen Anästhesie eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Grundsätzlich gilt, daß nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer Körpergröße von ca. 150 cm bei einzeitiger Anwendung.

Brachialplexus-Blockade	15–40 ml
Grenzstrang-Blockade	5–10 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	4– 8 ml
N. cutan. femoris lateralis-Blockade	10–15 ml
N. femoralis-Blockade	5–10 ml
N. ischiadicus-Blockade	10–20 ml
N. mandibularis-Blockade	2– 5 ml
N. maxillaris-Blockade	2– 5 ml
N. medianus-Blockade	5 ml
N. obturatorius-Blockade	15–20 ml
N. phrenicus-Blockade	10 ml
N. radialis-Blockade	10–20 ml
N. ulnaris-Blockade	5–10 ml
Parazervical-Blockade, pro Seite	10 ml
Paravertebral-Blockade	5–10 ml
Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Psoas-Kompartiment-Blockade	20–30 ml
Sakral-Blockade	15–40 ml
Stellatum-Blockade	5–10 ml
Trigeminus-Blockade	1– 5 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10–30 ml

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung bis zu 2 mg/kg Körpermasse, jedoch nicht mehr als 150 mg Bupivacainhydrochlorid.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (s. maximale Dosis).

Patienten mit obliterativer Gefäßerkrankung, Arteriosklerose oder diabetischer Neuropathie gelten als Risikopatienten, bei denen die Dosis um ein Drittel zu verringern ist, wenn eine Lokalanästhesie überhaupt indiziert ist.

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich (verkleinerter Periduralraum durch gestauten Plexus venosus intravertebralis).

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird die Lösung in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt. Zur peripheren Leitungsanästhesie, zur Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Für die kontinuierliche Periduralanästhesie kann für den Lumbalbereich eine Dosierung von 4 bis 8 ml/Stunde und für den Thorakalbereich von 2 bis 4 ml/Stunde Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % injiziert werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muß unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verworfen.

Zur Prophylaxe von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen (Drehung der Kanüle um 180°) aspirieren
- nicht in infizierte Bereiche injizieren
- Injektion langsam vornehmen

- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der spinalen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, daß das Instrumentarium zur Wiederbelebung, wie zum Beispiel zur Freihaltung der Atemwege, zur Sauerstoffzufuhr und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Entsprechende Kenntnisse zur erfolgreichen Durchführung einer Spinalanästhesie werden als bekannt vorausgesetzt.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Beim Auftreten von zentralen oder kardiovaskulären Symptomen (s. Abs. Nebenwirkungen) einer Intoxikation sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- Sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Bupivacainhydrochlorid-Lösung
- Freihalten der Atemwege
- Assistierte oder kontrollierte Unterstützung der Atmung mit Sauerstoff (100%) durchführen, (über Maske oder Beutel), erst anschließend eine Injektion oder Intubation vornehmen. Die Therapie mit Sauerstoff soll einige Minuten über den Zeitpunkt hinaus angewandt werden, bei dem die Symptome verschwinden.
- Sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite

Diese Maßnahmen gelten auch für den Fall einer totalen Spinalanästhesie, deren erste Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme, Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewußtlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

- Bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall soll sofort der Kopf tief gelagert und ein Vasopressor langsam intravenös injiziert werden, der vorzugsweise das Myocard stimuliert (z. B. 1 mg Isoprenalin/200 ml Glucose-Lösung 5%; 10 bis 20 Tr./min). Zusätzlich ist eine Volumensubstitution (z. B. kristalloide Lösung) vorzunehmen.
- Bei erhöhtem Vagotonus - Bradykardie - wird Atropin (0,5 bis 1,0 mg i.v.) verabreicht.

Bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen.

- Grundsätzlich ist zu beachten, daß in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen

eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht.

Tonisch-klonische Krämpfe können zusätzlich mit kleinen wiederholt verabreichten ultrakurz wirkenden Barbituraten (z. B. Thiopental-Natrium 25 bis 50 mg) oder mit Diazepam 5 bis 10 mg i.v. behandelt werden; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht. Gegebenenfalls werden auch kurzwirksame Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium, 1 mg/kg) bei gleichzeitiger künstlicher Beatmung appliziert.

Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und Suxamethonium (1 mg/kg) verabreicht, und nach Intubation wird mit 100% Sauerstoff beatmet.

Die Krampfschwellendosis liegt beim Menschen bei Blutplasmawerten zwischen 2,2 und 4 µg/ml.

Zentral wirkende Analgetika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bupivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und lang anhaltender reversibler Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens. Es wird angenommen, daß die Wirkung durch Abdichten der Na⁺-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Bupivacainhydrochlorid-Injektionslösung hat einen pH von 4,0 bis 6,5 und einen pKa-Wert von 8,1. Das Verhältnis von dissoziierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt. Der Wirkstoff diffundiert zunächst durch die Nervenmembran zum Nerven in seiner basischen Form, wirkt aber als Bupivacain-Kation erst nach Reprotonierung. Bei niedrigen pH-Werten, z. B. im entzündlich veränderten Gewebe, liegen nur geringe Anteile in der basischen Form vor, so daß keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.

Bupivacainhydrochlorid wirkt gefäßerweiternd und antiarrhythmisch.

Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Systemtoxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Bupivacain im Tierversuch ergab bei der Maus

eine LD 50 (i.v.) zwischen 6,4 und 10,4 mg/kg Körpermasse. Bei der Ratte liegen die Werte zwischen 5,6 und 6,0 mg/kg Körpermasse. Der Abstand zur therapeutischen Dosis (2 mg/kg Körpermasse) ist damit relativ gering.

Die beim Menschen ermittelte mittlere Krampfdosis liegt zwischen 2,2 und größer als 4 µg/ml Blutplasma.

Lokale Toxizität:

Bei perineuraler und intrakutaner Injektion von Lösungen mit bis zu 0,5 % Bupivacain traten im Tierexperiment keine degenerativen Veränderungen auf. Intraneurale Injektionen sollten jedoch vermieden werden.

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Bupivacain beim Tier (Ratte) ergaben muskuläre Faseratrophien. Eine komplette Regeneration der Kontraktilität wurde jedoch beobachtet. Untersuchungen zur subchronischen Toxizität liegen nicht vor.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Eine ausreichende Mutagenitätsprüfung von Bupivacain liegt nicht vor. Eine vorläufige Untersuchung an Lymphozyten von Patienten, die mit Bupivacain behandelt wurden, verlief negativ. Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Bupivacain wurden nicht durchgeführt.

d) Reproduktionstoxizität

Bupivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Die embryonale/fetale Konzentration im Verhältnis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,14 bis 0,6 µg/ml.

Kontrollierte Studien beim Menschen über mögliche Effekte von Bupivacain in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Im Tierversuch ist bei Dosierungen, die der fünf- bzw. neunfachen Dosis beim Menschen entsprechen oder einer Gesamtdosis von 400 mg, eine verminderte Überlebensrate bei den Jungtieren von Ratten aufgetreten, und bei Kaninchen zeigten sich embryoletale Effekte. Bei der Gabe von Bupivacain unter der Geburt (Epiduralanästhesie) sind dosisabhängige Grade von Zyanose, neurologische Auffälligkeiten,

wie unterschiedliche Grade der Wachheit und visuellen Wahrnehmung beim Neugeborenen aufgetreten. Letztere persistierten über die ersten sechs Lebenswochen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung bei der Parazervikalblockade ist über fetale Bradykardien und Todesfälle berichtet worden. Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacain bei 5 Patientinnen konnte im Zeitraum von 2 bis 48 Stunden post partum kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze kleiner als 0,02 µg/ml) bei maximalen maternalen Serumspiegeln von 0,45 ± 0,06 µg/ml.

10.12.3 Pharmakokinetik

Bupivacainhydrochlorid ist sehr lipophil (im Vergleich zu Mepivacain oder Lidocain), hat einen pKa-Wert von 8,1 und ein Blut/Plasmaverhältnis von 0,73. Es wird in großem Maße an Plasmaproteine gebunden (92 % bis 96 %). Die Plasma-Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 1,5 bis 5,5 Stunden; die Plasma-Clearance ist 0,58 l/min. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydroxylierung, werden die Stoffwechselprodukte (Säurekonjugate) renal ausgeschieden. Nur 5 bis 6 % werden unverändert eliminiert.

10.13 Sonstige Hinweise

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain während einer Epiduralanästhesie ist über einen Fall von maligner Hyperthermie berichtet worden. Plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Bupivacain kann – vornehmlich bei älteren Patientinnen – auftreten.

Neurologische Symptome in Form in Tinnitus, Nystagmus bis hin zu generalisierten Krämpfen als Zeichen der Systemtoxizität treten als Folge akzidenteller i.v.-Applikationen oder bei Zuständen abnormer Resorptionsverhältnisse auf. Als Krampfschwellendosis werden beim Menschen Blutplasmawerte zwischen 2,2 µg/ml und größer als 4 µg/ml angesehen.

Als mögliche Komplikation des Einsatzes von Bupivacain in der Geburtshilfe ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension bei der Mutter anzusehen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Siehe unter 10.4 Gegenanzeigen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 261 Calciumchlorid-Lösung 12,9 %

- 1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Calciumchlorid-Lösung 12,9 %
- 2 Darreichungsform**
Hämodialyselösungskonzentrat
- 3 Zusammensetzung**
Wirksamer Bestandteil:
Calciumchlorid 2H₂O 128,64 g
Sonstiger Bestandteil:
Wasser für Injektionszwecke zu 1 000,0 ml
- 4 Herstellungsvorschrift**
Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Calciumchlorid 2H₂O wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von höchstens 0,22 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert.
- 5 Inprozeß-Kontrollen**
Überprüfung
– des pH-Wertes der unverdünnten Lösung (AB.V.6.3.1): 4,0–6,5
– der relativen Dichte (AB.V.6.4): 1,0747–1,0791.
- 6 Eigenschaften und Prüfungen**
- 6.1 Aussehen, Eigenschaften**
Klare, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB.V.6.3.1) zwischen 4,0 bis 6,5; relative Dichte (AB.V.6.4) zwischen 1,0747 und 1,0791.
- 6.2 Prüfung auf Identität**
A. Calcium
Das ca. 35 mg Calcium enthaltende Volumen Calciumchlorid-Lösung 12,9 % wird nacheinander mit 0,5 ml einer 0,2prozentigen Lösung von Glyoxalbishydroxyanil R in Ethanol 96 % R, 0,2 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R und 0,2 ml Natriumcarbonat-Lösung R versetzt. Wird mit 2 ml Chloroform R geschüttelt und 2 ml Wasser zuge-

fügt, so färbt sich die Chloroformschicht rot.

B. Chlorid

Das ca. 10 mg Chlorid enthaltende Volumen Calciumchlorid-Lösung 12,9 % wird mit Wasser zu 2 ml verdünnt. Diese Lösung wird mit Salpetersäure 12,5 % R angesäuert. Nach Zusatz von 0,4 ml Silbernitrat-Lösung R1 wird geschüttelt und stehengelassen. Es entsteht ein weißer, sich zusammenballender Niederschlag. Nach dem Zentrifugieren wird der Niederschlag 3mal mit 1 ml Wasser gewaschen, in 2 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml Ammoniak-Lösung 17 % R versetzt. Nach mehrfachem Umschütteln löst sich der Niederschlag auf.

6.3 Prüfung auf Reinheit**6.3.1 Entnehmbares Volumen**

Wenn das Konzentrat für die Hämodialyse in ein Behältnis abgefüllt ist, dessen gesamter Inhalt für eine Anwendung verdünnt werden soll, ist folgende Prüfung durchzuführen: Die abgefüllte Einheit wird gewogen, der Inhalt sorgfältig entleert und dessen relative Dichte (AB.V.6.4) bestimmt, das leere Behältnis gewogen und das Volumen der Lösung errechnet, wobei deren relative Dichte und Temperatur berücksichtigt werden. Das Behältnis muß mindestens das in der Kennzeichnung deklarierte Volumen und darf höchstens 104 Prozent dieses Volumens enthalten.

6.3.2 Prüfung auf Sterilität (AB.V.2.1.1)

Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als steril gekennzeichnet ist.

Die Durchführung erfolgt nach der Membranfilter-Methode.

6.3.3 Prüfung auf Pyrogene (AB.V.2.1.4)

Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als pyrogenfrei gekennzeichnet ist.

Durchführung: 10 ml/kg Körpermasse des mit Wasser für Injektionszwecke auf Isotonie gebrachten Konzentrats werden injiziert.

6.3.4 Prüfung auf Aluminium (AB.V.3.2.17): höchstens 0,1 ppm (m/V).

20 ml Lösung werden mit 1 N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt. Die Lösung muß der Grenzprüfung auf Aluminium entsprechen.

	Durchführung: Zur Herstellung der Referenzlösung wird eine Mischung von 1 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al) R, 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 R und 9 ml Wasser verwendet. Zur Herstellung der Kompensationsflüssigkeit wird eine Mischung von 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 R und 10 ml Wasser verwendet.	Die Calcium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überprüft werden. Nur eine klare Lösung verwenden. Vor Frost schützen und nicht über 25° C lagern.
6.4	Gehalt Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Calciumchlorid. Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Calciumchlorid. Bestimmung 2,00 ml der Zubereitung werden mit Wasser zu 100 ml verdünnt. Das Calcium wird nach „Komplexometrische Titration“ (AB.V.3.5.4) bestimmt. 1 ml 0,1 M-Natriumedetat-Lösung entspricht 14,70 mg Ca Cl₂ 2H₂O.	9 Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:
		9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe Mittel zur Blutwäsche.
		9.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung siehe 9.6 (Dosierungsanleitung)
		9.3 Anwendungsgebiete Zur individuellen Erhöhung des Calcium-Gehalts von Hämodialysekonzentraten. Für die gebrauchsfertige Hämodialyselösung gelten die Anwendungsgebiete des verwendeten Hämodialysekonzentrats.
6.5	Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 2 Jahre.	9.4 Gegenanzeigen – erhöhter Calcium-Gehalt des Blutes, – sowie zusätzlich die in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats genannten Gegenanzeigen.
7	Behältnisse Behältnisse und Verschlüsse aus Polyethylen, Dichtungsmaterial aus Chlorbutyl- oder Brombutylgummi, Polyvinylchlorid oder Polyethylen.	9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Calciumchlorid-Lösung 12,9 % darf nicht in bicarbonathaltige Hämodialysekonzentrate gegeben werden. Eine zu hohe Calcium-Konzentration in der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyselösung begünstigt das vorzeitige Verkalken des Dialysegeräts.
8	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung Die Dosierungsanleitung bezieht sich auf Hämodialysekonzentrat-Behältnisse mit 10 l Inhalt. Bei Zugabe von 100 ml Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zu Behältnissen mit anderem Inhalt als 10 l, ändern sich die angegebenen Werte um den Faktor $f = \frac{10}{x}$ (x = Volumen des Hämodialysekonzentrat-Behältnisses). Soweit nicht anders verordnet, werden 100 ml Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zu 10 l Acetat-Hämodialysekonzentrat oder 10 l saurem Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat gegeben und gut vermischt. Die Calcium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung erhöht sich dabei wie folgt:
8.1	Zulassungsnummer 1769.98.99	
8.2	Art der Anwendung Zur Hämodialyse nach Zusatz zu einem Acetat-Hämodialysekonzentrat oder einem sauren Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat.	
8.3	Hinweise Apothekenpflichtig. Nur nach vorgegebener Verdünnung anwenden. Calciumchlorid-Lösung 12,9 % erst unmittelbar vor Anwendung dem Hämodialysekonzentrat zusetzen. Die Zumischung von Calciumchlorid-Lösung 12,9 % muß auf dem Behältnis des Hämodialysekonzentrats deutlich mit einer Mengenangabe gekennzeichnet werden.	

Acetat-Hämodialyse

Nach Zusatz von 100 ml Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zu 10 l Acetat-Hämodialysekonzentrat und nachfolgender Verdünnung 1+34 mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage für das Acetat-Hämodialysekonzentrat), erhöht sich der Calcium-Gehalt der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung um 0,25 mmol/l.

Bicarbonat-Hämodialyse

Hinweis: Calciumchlorid-Lösung 12,9 % muß dem sauren Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat zugegeben werden.

Nach Zusatz von 100 ml Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zu 10 l saurem Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat und nachfolgender Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage für das saure Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat) ergeben sich entsprechend den unterschiedlichen Verdünnungen folgende Erhöhungen der Calcium-Konzentrationen in den gebrauchsfertigen Hämodialyselösungen:

- a) Verdünnung 1 + 34
Ca²⁺-Gehalt erhöht um 0,25mmol/l
- b) Verdünnung 1 + 35,83
Ca²⁺-Gehalt erhöht um 0,24mmol/l
- c) Verdünnung 1 + 44
Ca²⁺-Gehalt erhöht um 0,19mmol/l

Die Chlorid-Konzentration erhöht sich dabei entsprechend um den zweifachen für Calcium angegebenen Wert. Die Konzentrationen der übrigen Elektrolyte entsprechen den in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats gemachten Angaben.

Hinweis:

Eine zu hohe Calcium-Konzentration in der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyselösung begünstigt das vorzeitige Verkalken des Dialysegeräts.

Art und Dauer der Anwendung:

Zur Erhöhung der Calcium-Konzentration in Hämodialysekonzentraten für die extrakorporale Hämodialyse oder die Hämodiafiltration. Die Dauer der Anwendung und die Höhe der Calcium-Konzentration richten sich nach den individuellen Gegebenheiten.

9.7 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise sind bisher zusätzlich zu den in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats genannten Angaben keine bekannt.

9.8 Hinweise:

Calciumchlorid-Lösung 12,9 % erst unmittelbar vor Anwendung dem Hämodialysekonzentrat zusetzen.

Die Zumischung von Calciumchlorid-Lösung 12,9 % muß auf dem Behältnis des Hämodialysekonzentrats deutlich mit einer Mengenangabe gekennzeichnet werden.

Die Calcium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überprüft werden.

Nur eine klare Lösung verwenden.

Vor Frost schützen und nicht über 25 °C aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolyt-Zusatzkonzentrat für die Hämodialyse.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur individuellen Erhöhung des Calcium-Gehalts von Hämodialysekonzentraten.

Für die gebrauchsfertige Hämodialyselösung gelten die Anwendungsgebiete des verwendeten Hämodialysekonzentrats.

10.4 Gegenanzeigen

- Hyperkalzämie,
- sowie zusätzlich die in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats genannten Gegenanzeigen.

10.5 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise sind bisher zusätzlich zu den in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats genannten Angaben keine bekannt.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Calciumchlorid-Lösung 12,9 % darf nicht in bicarbonathaltige Hämodialysekonzentrate gegeben werden. Eine zu hohe Calcium-Konzentration in der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyselösung begünstigt das vorzeitige Verkalken des Dialysegeräts.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierungsanleitung bezieht sich auf Hämodialysekonzentrat-Behältnisse mit 10 l Inhalt.

Bei Zugabe von 100 ml Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zu Behältnissen mit anderem Inhalt als 10 l, ändern sich die angegebenen Werte um den Faktor

$$f = \frac{10}{x}$$

(x = Volumen des Hämodialysekonzentrat-Behältnisses).

Es werden 100 ml Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zu 10 l Acetat-Hämodialysekonzentrat oder 10 l saurem Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat gegeben und gut vermischt.

Die Calcium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung erhöht sich dabei wie folgt:

Acetat-Hämodialyse

Nach Zusatz von 100 ml Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zu 10 l Acetat-Hämodialysekonzentrat und nachfolgender Verdünnung 1 + 34 mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage für das Acetat-Hämodialysekonzentrat), erhöht sich der Calcium-Gehalt der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung um 0,25 mmol/l.

Bicarbonat-Hämodialyse

Calciumchlorid-Lösung 12,9 % muß dem sauren Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat zugegeben werden.

Nach Zusatz von 100 ml Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zu 10 l saurem Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat und nachfolgender Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage für das saure Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat) ergeben sich entsprechend den unterschiedlichen Verdünnungen folgende Erhöhungen der Calcium-Konzentrationen in den gebrauchsfertigen Hämodialyselösungen:

- a) Verdünnung 1 + 34
Ca²⁺-Gehalt erhöht um 0,25 mmol/l
- b) Verdünnung 1 + 35,83
Ca²⁺-Gehalt erhöht um 0,24 mmol/l
- c) Verdünnung 1 + 44
Ca²⁺-Gehalt erhöht um 0,19 mmol/l

Die Chlorid-Konzentration erhöht sich dabei entsprechend um den zweifachen für Calcium angegebenen Wert. Die Konzentrationen der übrigen Elektrolyte entsprechen den in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats gemachten Angaben.

Hinweis:

Eine zu hohe Calcium-Konzentration in der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyselösung begünstigt das vorzeitige Verkalken des Dialysegeräts.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Zur Erhöhung der Calcium-Konzentration in Hämodialysekonzentraten für die extrakorporale Hämodialyse oder die Hämodiafiltration. Die Dauer der Anwendung und die Höhe der Calcium-Konzentration richten sich nach den individuellen Gegebenheiten.

Hinweise:

Calciumchlorid-Lösung 12,9 % erst unmittelbar vor Anwendung dem Hämodialysekonzentrat zusetzen.

Die Zumischung von Calciumchlorid-Lösung 12,9 % muß auf dem Behälter des Hämodialysekonzentrats deutlich mit einer Mengenangabe gekennzeichnet werden.

Die Calcium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überprüft werden.

Nur eine klare Lösung verwenden.

Vor Frost geschützt lagern.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Eine exakte Dosierung und eine gute Durchmischung bei der Zugabe von Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zum Hämodialysekonzentrat muß gewährleistet sein. Die Zusammensetzung – besonders der Calcium-Gehalt – der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung ist vor der Anwendung genau zu kontrollieren. Für die gebrauchsfertige Hämodialyselösung gelten die in der Fachinformation für Hämodialysekonzentrate genannten Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel. Zwischenfälle infolge einer übermäßig hohen Calcium-Konzentration in der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung sind möglich. Die Diagnose einer Hyperkalzämie ergibt sich aus den typischen klinischen Erscheinungen. Als Sofortmaßnahme bei festgestellter fehlerhafter Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung ist die Hämodialysebehandlung zu unterbrechen und anschließend mit normal zusammengesetzter Hämodialyselösung weiterzuführen.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bei der Hämodialyse erfolgt der für die Blutreinigung notwendige Stoffaustausch durch Diffusion über eine semipermeable Membran. Diese ist für Kolloide und korpuskulare Blut-

bestandteile undurchlässig, für kleinmolekulare Substanzen jedoch passierbar. Der Stoffaustausch durch Molekulardiffusion geschieht in beiden Richtungen – entsprechend dem Konzentrationsgefälle. Die Geschwindigkeit des Stoffaustausches ist dabei von der Konzentrationsdifferenz, der Temperatur und der Strömung im Dialysator abhängig.

Die Elektrolytkonzentrationen in den gebrauchsfertigen Dialysierlösungen sind an die Elektrolytkonzentrationen des Extrazellulärraumes angepaßt. Die vorhandenen unterschiedlichen Abweichungen sind erforderlich, um dem Arzt die therapeutische Beeinflussung verschiedener Patientenparameter über eine Änderung des Konzentrationsgefälles zu ermöglichen. Die Erhöhung des Calcium-Gehalts der Hämodialyselösung durch Zumischen von Calciumchlorid-Lösung 12,9 % zum Hämodialysekonzentrat führt zu einer Verringerung der Konzentrationsdifferenz

zwischen Serumcalcium des Hämodialysepatienten und der Calcium-Konzentration in der verwendeten Hämodialyselösung, wodurch der Calciumverlust des Patienten während der Hämodialysebehandlung verringert wird.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Bei sachgerechter Anwendung sind toxische Wirkungen nicht zu erwarten.

10.13 Sonstige Hinweise

Behältnis erst unmittelbar vor Zugabe zum Hämodialysekonzentrat öffnen.

Angebrochene Behältnisse sind zu verwerfen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Frost schützen und nicht über 25 °C aufbewahren.

Lfd. Nr. 262 Curcumawurzelstock

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Curcumawurzelstock

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muß der Monographie „Curcumawurzelstock“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Der Gehalt an ätherischem Öl im Curcumawurzelstock nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 0,5 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 den DAC 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 § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2339.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Verdauungsbeschwerden, besonders bei funktionellen Störungen des ableitenden Gallensystems.

6.3 Gegenanzeigen

Verschluß der Gallenwege.

Bei Gallensteinleiden nur nach Rücksprache mit einem Arzt anzuwenden.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

Etwa ½ Teelöffel voll (ca. 1,3 g) Curcumawurzelstock oder die entsprechende Menge in

	einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.			ren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
6.6	Dauer der Anwendung	6.7	Nebenwirkungen	Keine bekannt.
	Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkeh-	6.8	Hinweis	Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 263 Distickstoffmonoxid für medizinische Zwecke

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Distickstoffmonoxid für medizinische Zwecke			Stahlflasche vor Wärmeeinwirkung schützen; gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Insbesondere ist die Technische Regel für Druckgase (TRG) Nr. 280 zu beachten.
2	Darreichungsform Verflüssigtes Gas			Alle Leitungen und Armaturen sind öl- und fettfrei zu halten.
3	Eigenschaften und Prüfungen			Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.
3.1	Ausgangsstoff Distickstoffmonoxid muß aus Ammoniumnitrat durch thermische Zersetzung hergestellt werden. Es darf nicht direkt aus Salpetersäure und Ammoniak gewonnen werden.			Die höchstzulässige Füllmasse ist auf der Flaschenschulter eingepreßt.
3.2	Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 5 Jahre.	6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	
4	Behältnisse Graue evtl. mit silberner Schulter versehene, nahtlose Stahlflaschen nach DIN 4664 mit Bauartzulassung in Verbindung mit der Druckbehälterverordnung (DruckbehV) und den Technischen Regeln Druckgase (TRG), Gasflaschenventil nach DIN 477 und Schraubkappe.	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Inhalationsgas.	
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.2	Anwendungsgebiete Zur Einleitung einer Betäubung (Narkose) und im Rahmen der gleichzeitigen Behandlung mit mehreren zur Durchführung einer Narkose geeigneten Arzneimitteln. Zur Schmerzbehandlung in der klinischen Geburtshilfe unter stationären Bedingungen.	
5.1	Zulassungsnummer 2349.99.99	6.3	Gegenanzeigen Absolute Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber Distickstoffmonoxid. Relative Gegenanzeigen: Schwere pulmonale Funktionsstörungen (Hypoxämie); schwere Herzinsuffizienz; erhöhter Hirndruck.	
5.2	Art der Anwendung Zur Inhalation.			
5.3	Hinweise Apothekenpflichtig. Jeder Druckbehälter ist entsprechend den gültigen nationalen Vorschriften zugelassen.			

- Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
- Im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel sollte Distickstoffmonoxid nicht angewendet werden.
- Distickstoffmonoxid durchquert die Plazenta, die Narkosetiefe des Föten entspricht der der Mutter.
- Es ist nicht bekannt, in welchem Umfang Distickstoffmonoxid in die Muttermilch übertritt.
- 6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
- Bei Anwendung verschiedener, das Zentralnervensystem dämpfender Arzneimittel muß mit einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung gerechnet werden.
- Die Herzmuskelkraft kann bei einer gleichzeitigen Anwendung von Distickstoffmonoxid und Opioiden negativ beeinflusst werden.
- Das Morphin-Gegenmittel Naloxon schwächt die schmerzaufhebende Wirkung von Distickstoffmonoxid ab.
- Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Distickstoffmonoxid mit anderen Inhalationsanästhetika kommt es zu einer erhöhten Aufnahmerate der zusätzlich verwendeten Gase (Second-Gas-Effect).
- 6.5 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung
- Soweit nicht anders verordnet:
- Für die Durchführung einer Narkose werden als Dosierung in der Einatemluft Konzentrationen von über 50 %, in der Geburtshilfe Konzentrationen von 20 bis 50 % empfohlen.
- Bei der Verwendung von Distickstoffmonoxid-Sauerstoff-Gemischen sollte ein Sauerstoffvolumenanteil von 25 % nicht unterschritten werden.
- Bei Patienten mit gestörter Sauerstoffaufnahme der Lunge (z.B. Emphysem, Lungenödem) muß der Sauerstoffanteil erhöht oder es muß zeitweilig mit reinem Sauerstoff beatmet werden, um eine Sauerstoffverknappung (Hypoxie) oder -unterbrechung (Anoxie) zu vermeiden.
- Bei Patienten mit luftgefüllten Hohlräumen im Körper z.B. Darmverschluß, Pneumothorax (Luftansammlung im Brustraum) kann es aufgrund des hohen Anteils von Distickstoffmonoxid in der Atemluft zu einer Zunahme des Volumens oder zu Druckanstiegen kommen.
- Patienten mit bekanntem Bluthochdruck im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie), erhöhtem Hirndruck oder kompensierter Herzleistungsschwäche bedürfen einer sorgfältigen ärztlichen Überwachung.
- 6.6 Hinweise für den Fall der Überdosierung
- Im Fall einer Überdosierung ist der Patient mit reinem Sauerstoff kontrolliert zu beatmen. Ein spezielles Gegenmittel existiert nicht.
- 6.7 Nebenwirkungen
- Obwohl nur eine geringe Wirkung auf den Kreislauf zu erwarten ist, kann es zu Blutdrucksenkungen, Abnahme des Schlagvolumens und Zunahme des Lungengefäßwiderstands kommen. Zustände gehobener Stimmungslage, Träume und Phantasien werden beschrieben, die Verkehrstauglichkeit ist eingeschränkt.
- Distickstoffmonoxid führt zu einer geringen Steigerung des Hirndrucks. Über die Auslösung eines abnormen Temperaturanstiegs durch Distickstoffmonoxid ist in Einzelfällen berichtet worden.
- Neben Meldungen über Übelkeit und Erbrechen wird außerdem nach sehr langer Anwendung (z. B. Operationen von 6 bis 10 Stunden Dauer) auch von einer Störung der Blutbildung im Knochenmark und von neurologischen Symptomen berichtet.
- Aufgrund des hohen Volumenanteils von Distickstoffmonoxid in der Atemluft wird das Anästhetikum von lufthaltigen Hohlräumen im Körper aufgenommen (z. B. in Nasennebenhöhlen, im Mittelohr, beim Darmverschluß, Pneumothorax (Luftansammlung im Brustraum), bei bestimmten Untersuchungen der Hirnkammern oder bei operativen Eingriffen am Gehörorgan), so daß es zu Volumenzunahme oder Druckanstiegen kommen kann.
- Wegen des Eindringens von Distickstoffmonoxid in Gummi geht bei der Narkose unter Verwendung eines Tubus Distickstoffmonoxid in die Blockermanschette des Tubus über und führt zu einer starken Volumenzunahme, wodurch der Atemweg gegebenenfalls verlegt werden kann.
- Bei Beendigung der Betäubung kann durch die hohe Geschwindigkeit, mit der Distickstoffmonoxid aus dem Blut wieder in den Luftraum der Lungen zurückkehrt, eine Sauerstoffunterversorgung auftreten, wenn nicht mit reinem Sauerstoff, sondern mit Luft ausgeleitet wird.
- Hinweis:
- Nach einer Narkose mit diesem Arzneimittel darf der Patient nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, über den Zeitfaktor hat der Arzt individuell zu entscheiden.
- Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

- 6.8 Hinweise**
- Druckbehälter für Distickstoffmonoxid dürfen zur Reinigung nicht mit toxischen, schlafinduzierenden, zur Narkose führenden oder den Respirationstrakt bei der Anwendung reizenden Substanzen behandelt werden.
- Stahlflasche vor Wärmeeinwirkung schützen; gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Insbesondere ist die Technische Regel für Druckgase (TRG) Nr. 280 zu beachten.
- Alle Leitungen und Armaturen sind öl- und fettfrei zu halten.
- Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.
- Die höchstzulässige Füllmasse ist auf der Flaschenschulter eingepreßt.
- 7 Fachinformation**
- Nach § 11 a AMG, insbesondere:
- 7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**
Apothekenpflichtig.
- 7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe**
Inhalationsanalgetikum.
- 7.3 Anwendungsgebiete**
- Zur Anästhesie-Einleitung und im Rahmen der Kombinationsnarkose (Barbiturate, Analgetika, Muskelrelaxantien oder Anästhetika).
- Zur Analgesie in der klinischen Geburtshilfe unter stationären Bedingungen.
- 7.4 Gegenanzeigen**
- 7.4.1 Absolute Gegenanzeigen**
Überempfindlichkeit gegenüber Distickstoffmonoxid.
- 7.4.2 Relative Gegenanzeigen**
Schwere pulmonale Funktionsstörungen (Hypoxämie); schwere Herzinsuffizienz; erhöhter Hirndruck.
- 7.4.3 Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit**
Beweise für eine embryotoxische Wirkung beim Menschen gibt es nicht, empfohlen wird aber, im 1. und 2. Trimenon auf Distickstoffmonoxid zu verzichten.
- Distickstoffmonoxid ist plazentagängig, die Narkosetiefe des Föten entspricht der der Mutter.
- 7.5 Nebenwirkungen**
- Obwohl nur eine geringe Wirkung auf den Kreislauf zu erwarten ist, kann es zu Blutdrucksenkungen, Abnahme des Schlagvolumens und Zunahme des pulmonal vaskulären Widerstands kommen. Euphorien, Träume und Phantasien werden beschrieben, die Verkehrstauglichkeit ist eingeschränkt.
- Distickstoffmonoxid führt zu einer geringen Steigerung des intrakraniellen Drucks. Über die Auslösung einer malignen Hyperthermie durch Distickstoffmonoxid ist in Einzelfällen berichtet worden.
- Neben Meldungen über Nausea und Emesis wird außerdem nach sehr langer Anwendung (z. B. Operationen von 6 bis 10 Stunden Dauer) auch von Knochenmarksdepression und von neurologischen Symptomen berichtet.
- Aufgrund des hohen Volumenanteils von Distickstoffmonoxid in der Atemluft wird das Anästhetikum von lufthaltigen Hohlräumen im Körper aufgenommen (z. B. in Nasennebenhöhlen, im Mittelohr, beim Ileus, Pneumothorax, bei Pneumenzephalographie oder bei Tympanoplastiken), so daß es zu Volumenzunahme oder Druckanstiegen kommen kann.
- Wegen der Diffusion von Distickstoffmonoxid in Gummi dringt bei der Intubationsnarkose Distickstoffmonoxid in die Blockermanschette des Tubus und führt zu einer starken Volumenzunahme, wodurch der Atemweg gegebenenfalls verlegt werden kann.
- Bei Narkoseausleitung kann durch die hohe Geschwindigkeit, mit der Distickstoffmonoxid aus dem Blut wieder in den Luftraum der Lungen zurückkehrt, eine Hypoxie auftreten, wenn nicht mit reinem Sauerstoff, sondern mit Luft ausgeleitet wird.
- Hinweis:**
- Nach einer Narkose mit diesem Arzneimittel darf der Patient nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, über den Zeitfaktor hat der Arzt individuell zu entscheiden.
- Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.
- 7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
- Bei Anwendung verschiedener, das Zentralnervensystem dämpfender Arzneimittel muß mit einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung gerechnet werden.
- Die myokardiale Kontraktilität kann bei einer gleichzeitigen Anwendung von Distickstoff-

- monoxid und Opioiden negativ beeinflusst werden.
- Naloxon schwächt die analgetische Wirkung von Distickstoffmonoxid ab.
- Bei der Kombination von Distickstoffmonoxid mit anderen Inhalationsanästhetika kommt es zu einer erhöhten Aufnahme der zusätzlich verwendeten Gase (Second-Gas-Effect).
- 7.7 Warnhinweise**
Keine.
- 7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten**
Keine Angaben bekannt.
- 7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**
In der Allgemeinanästhesie werden als Dosierung von Distickstoffmonoxid in der inspiratorischen Beatmungsluft Konzentrationen von über 50 %, in der Geburtshilfe Konzentrationen von 20 bis 50 % empfohlen.
Bei der Verwendung von Gas-Gemischen sollte ein Sauerstoffvolumenanteil von 25 % nicht unterschritten werden.
Bei Patienten mit gestörter alveolärer Sauerstoffaufnahme (z. B. Emphysem, Lungenödem) muß der Sauerstoffanteil erhöht oder es muß zeitweilig mit reinem Sauerstoff beatmet werden, um eine Hypoxie oder eine Anoxie zu vermeiden.
Bei Patienten mit luftgefüllten Hohlräumen im Körper (z. B. Ileus, Pneumothorax) kann es aufgrund des hohen Partialdrucks von Distickstoffmonoxid zu Volumenzunahmen oder Druckanstiegen kommen.
Patienten mit bekanntem pulmonalen Hochdruck, erhöhtem Hirndruck oder kompensierter Herzinsuffizienz bedürfen einer sorgfältigen ärztlichen Überwachung.
- 7.10 Art und Dauer der Anwendung**
Die Applikation während einer Inhalationsanästhesie wird über eine Gesichtsmaske oder nach Intubation vorgenommen. Die Anwendungszeit richtet sich nach der Dauer der Narkose.
- 7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel**
Im Falle einer Überdosierung ist der Patient mit reinem Sauerstoff kontrolliert zu beatmen.
Ein spezielles Antidot existiert nicht.
- 7.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**
- 7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften**
Über Mechanismen, die in Einzelheiten noch ungeklärt sind, verursacht Distickstoffmonoxid in Abhängigkeit von der Dosierung reversibel eine Beseitigung der Schmerzempfindung und Dämpfung vegetativer Reflexe.
- Distickstoffmonoxid führt bei sehr hoher Konzentration (größer als 80 %) zu einer Ausschaltung des Bewußtseins. Es beeinflusst nicht die Willkürmotorik, hat aber eine negativ inotrope Wirkung. Es muß immer mit einer Hypoxie gerechnet werden.
- 7.12.2 Toxikologische Eigenschaften**
Akute Toxizität:
Siehe Punkt 7.11 Notfallmaßnahmen.
Chronische Toxizität:
Siehe Punkt 7.5 Nebenwirkungen.
Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:
Untersuchungen zum mutagenen und tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor.
Reproduktionstoxizität:
Berichte über mögliche Schädigungen durch berufsbedingte Exposition beim Anästhesiepersonal sind sehr widersprüchlich. Diskutiert werden eine erhöhte Zahl von Aborten, Mißbildungen, Karzinomen, Parenchymschäden an Leber und Nieren sowie ZNS-Störungen.
- 7.12.3 Pharmakokinetik**
Distickstoffmonoxid ist ein sehr stabiles und reaktionsträges farb- und geruchloses Gas, das schwerer als Luft ist und die folgenden physikochemischen Eigenschaften hat:
Molekulargewicht: 44,02
Siedepunkt: - 89° C
Partialdampfdruck bei 20° C: 5,17 MPa
Verteilungskoeffizienten: Blut/Gas 0,468
Öl/Gas 1,4
Fett/Blut 3,0.
Die mittlere minimale alveoläre Konzentration (MAC) beträgt 105 Vol.%, durch ein Sauerstoff/Distickstoffmonoxid-Gemisch (70 % Distickstoffmonoxid/30 % Sauerstoff) werden die MAC-Werte von Halothan (0,75 auf 0,29 Vol.%) und Enfluran (1,68 auf 0,6 Vol.%) erniedrigt. Entsprechend dem niedrigen Blut/Gas-Distickstoffmonoxid-Verteilungskoeffizienten ist die Steuerbarkeit der Distickstoffmonoxid-Analgesie sehr gut. Bei der Maskeneinleitung, in Spontanatmung und bei normalen Herz-Kreislauf-Verhältnissen wird eine 50%ige alveoläre Gassättigung innerhalb von ca. 1 Minute erreicht.
Distickstoffmonoxid verteilt sich in Abhängigkeit von der regionalen Durchblutung auf alle Körpergewebe. Distickstoffmonoxid erweist sich im Stoffwechsel als stabil. Über eine Bio-transformation existieren keine verlässlichen Untersuchungen. Die Elimination erfolgt überwiegend unverändert über die Lunge, geringe Mengen werden über die Haut und den Darm ausgeschieden.

7.13 Sonstige Hinweise

Druckbehälter für Distickstoffmonoxid dürfen zur Reinigung nicht mit toxischen, schlafinduzierenden, zur Narkose führenden oder den Respirationstrakt bei der Anwendung reizenden Substanzen behandelt werden.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Stahlflasche vor Wärmeeinwirkung schützen; gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppen-

häusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Insbesondere ist die Technische Regel für Druckgase (TRG) Nr. 280 zu beachten.

Alle Leitungen und Armaturen sind öl- und fettfrei zu halten.

Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.

Die höchstzulässige Füllmasse ist auf der Flaschenschulter eingeprägt.

Lfd. Nr. 264 Kaliumchlorid-Lösung 26,1 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Kaliumchlorid-Lösung 26,1 %

2 Darreichungsform

Hämodialyselösungskonzentrat

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Kaliumchlorid 261,0 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Kaliumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von höchstens 0,22 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung (AB.V.6.3.1): 5,0–7,0

- der relativen Dichte (AB.V.6.4): 1,1499–1,1587.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB.V.6.3.1) zwischen 5,0 bis 7,0; relative Dichte (AB.V.6.4) zwischen 1,1499 und 1,1587.

6.2 Prüfung auf Identität

A. Kalium

Das ca. 40 mg enthaltende Volumen Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % wird mit Wasser zu 30 ml verdünnt. Nach Zugabe von 1 ml Essigsäure 12 % R wird mit 1 ml Natriumhexanitrocobaltat(III)-Lösung R versetzt. Es entsteht sofort ein gelber bis orangegelber Niederschlag.

B. Chlorid

Das ca. 10 mg Chlorid enthaltende Volumen Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % wird mit Wasser zu 2 ml verdünnt. Diese Lösung wird mit Salpetersäure 12,5 % R angesäuert. Nach Zusatz von 0,4 ml Silbernitrat-Lösung R1 wird geschüttelt und stehen gelassen. Es entsteht ein weißer, sich zusammenballender Niederschlag. Nach dem Zentrifugieren wird der Niederschlag 3mal mit 1 ml Wasser gewaschen, in 2 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml Ammoniak-Lösung 17 % R versetzt. Nach mehrfachem Umschütteln löst sich der Niederschlag auf.

6.3 Prüfung auf Reinheit

6.3.1 Entnehmbares Volumen

Wenn das Konzentrat für die Hämodialyse in ein Behältnis abgefüllt ist, dessen gesamter Inhalt für eine Anwendung verdünnt werden soll, ist folgende Prüfung durchzuführen: Die abgefüllte Einheit wird gewogen, der Inhalt sorgfältig entleert und dessen relative Dichte (AB.V.6.4) bestimmt, das leere Behältnis gewogen und das Volumen der Lösung errechnet, wobei deren relative Dichte und Temperatur berücksichtigt werden. Das Behältnis muß mindestens das in der Kennzeichnung deklarierte Volumen und darf höchstens 104 Prozent dieses Volumens enthalten.

6.3.2 Prüfung auf Sterilität (AB.V.2.1.1)	8.1 Zulassungsnummer
Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als steril gekennzeichnet ist.	6999.96.99
Die Durchführung erfolgt nach der Membranfilter-Methode.	8.2 Art der Anwendung
6.3.3 Prüfung auf Pyrogene (AB.V.2.1.4)	Zur Hämodialyse nach Zusatz zu einem Acetat-Hämodialysekonzentrat oder einem sauren Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat.
Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als pyrogenfrei gekennzeichnet ist.	8.3 Hinweise
Durchführung: 10 ml/kg Körpermasse des mit Wasser für Injektionszwecke auf Isotonie gebrachten Konzentrats werden injiziert.	Apothekenpflichtig. Nur nach vorgegebener Verdünnung anwenden.
6.3.4 Prüfung auf Aluminium (AB.V.3.2.17): höchstens 0,1 ppm (m/V).	Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % erst unmittelbar vor Anwendung dem Hämodialysekonzentrat zusetzen.
20 ml Lösung werden mit 1 N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt. Die Lösung muß der Grenzprüfung auf Aluminium entsprechen.	Die Zumischung von Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % muß auf dem Behältnis des Hämodialysekonzentrats deutlich mit einer Mengenangabe gekennzeichnet werden.
Durchführung: Zur Herstellung der Referenzlösung wird eine Mischung von 1 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al) R, 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 R und 9 ml Wasser verwendet. Zur Herstellung der Kompensationsflüssigkeit wird eine Mischung von 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 R und 10 ml Wasser verwendet.	Die Kalium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überprüft werden. Nur eine klare Lösung verwenden. Vor Frost schützen und nicht über 25° C lagern.
6.4 Gehalt	9 Packungsbeilage
Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Kaliumchlorid.	Nach § 11 AMG, insbesondere:
Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Kaliumchlorid.	9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe
Bestimmung	Mittel zur Blutwäsche.
5,00 ml der Zubereitung werden mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. 10,0 ml dieser Lösung werden dann entsprechend der Gehaltsbestimmung für Kaliumchlorid gemäß AB. weiter behandelt.	9.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung siehe 9.6 (Dosierungsanleitung).
1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 7,46 mg KCl.	9.3 Anwendungsgebiete
6.5 Haltbarkeit	Zur individuellen Erhöhung des Kalium-Gehalts von Hämodialysekonzentraten.
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 2 Jahre.	Für die gebrauchsfertige Hämodialyselösung gelten die Anwendungsgebiete des verwendeten Hämodialysekonzentrats.
7 Behältnisse	9.4 Gegenanzeigen
Behältnisse und Verschlüsse aus Polyethylen, Dichtungsmaterial aus Chlorbutyl- oder Brombutylgummi, Polyvinylchlorid oder Polyethylen.	– erhöhter Kalium-Gehalt des Blutes, – sowie zusätzlich die in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats genannten Gegenanzeigen.
8 Kennzeichnung	9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Nach § 10 AMG, insbesondere:	Keine bekannt.
	9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung
	Die Dosierungsanleitung bezieht sich auf Hämodialysekonzentrat-Behältnisse mit 10 l Inhalt.

Bei Zugabe von 100 ml Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zu Behältnissen mit anderem Inhalt als 10 l, ändern sich die angegebenen Werte um den Faktor

$$f = \frac{10}{x}$$

(x = Volumen des Hämodialysekonzentrat-Behältnisses).

Soweit nicht anders verordnet, werden 100 ml Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zu 10 l Acetat-Hämodialysekonzentrat oder 10 l saurem Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat gegeben und gut vermischt.

Die Kalium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung erhöht sich dabei wie folgt:

Acetat-Hämodialyse

Nach Zusatz von 100 ml Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zu 10 l Acetat-Hämodialysekonzentrat und nachfolgender Verdünnung 1+34 mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage für das Acetat-Hämodialysekonzentrat), erhöht sich der Kalium-Gehalt der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung um 1 mmol/l.

Bicarbonat-Hämodialyse

Hinweis: Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % muß dem sauren Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat zugegeben werden.

Nach Zusatz von 100 ml Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zu 10 l saurem Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat und nachfolgender Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage für das saure Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat) ergeben sich entsprechend den unterschiedlichen Verdünnungen folgende Erhöhungen der Kalium-Konzentrationen in den gebrauchsfertigen Hämodialyselösungen:

- a) Verdünnung 1 + 34
K⁺-Gehalt erhöht um 1 mmol/l
- b) Verdünnung 1 + 35,83
K⁺-Gehalt erhöht um 0,95 mmol/l
- c) Verdünnung 1 + 44
K⁺-Gehalt erhöht um 0,78 mmol/l

Die Chlorid-Konzentration erhöht sich dabei ebenfalls um den für Kalium angegebenen Wert. Die Konzentrationen der übrigen Elektrolyte entsprechen den in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats gemachten Angaben.

Art und Dauer der Anwendung:

Zur Erhöhung der Kalium-Konzentration in Hämodialysekonzentraten für die extrakorporale Hämodialyse oder die Hämodiafiltration. Die Dauer der Anwendung und die Höhe der

Kalium-Konzentration richten sich nach den individuellen Gegebenheiten.

9.7 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise sind bisher zusätzlich zu den in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats genannten Angaben keine bekannt.

9.8 Hinweise

Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % erst unmittelbar vor Anwendung dem Hämodialysekonzentrat zusetzen.

Die Zumischung von Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % muß auf dem Behälter des Hämodialysekonzentrats deutlich mit einer Mengenangabe gekennzeichnet werden.

Die Kalium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überprüft werden.

Nur eine klare Lösung verwenden.

Vor Frost schützen und nicht über 25° C aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolyt-Zusatzkonzentrat für die Hämodialyse.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur individuellen Erhöhung des Kalium-Gehalts von Hämodialysekonzentraten.

Für die gebrauchsfertige Hämodialyselösung gelten die Anwendungsgebiete des verwendeten Hämodialysekonzentrats.

10.4 Gegenanzeigen

- Hyperkaliämie,
- sowie zusätzlich die in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats genannten Gegenanzeigen.

10.5 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise sind bisher zusätzlich zu den in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats genannten Angaben keine bekannt.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierungsanleitung bezieht sich auf Hämodialysekonzentrat-Behältnisse mit 10 l Inhalt.

Bei Zugabe von 100 ml Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zu Behältnissen mit anderem Inhalt als 10 l, ändern sich die angegebenen Werte um den Faktor

$$f = \frac{10}{x}$$

(x = Volumen des Hämodialysekonzentrat-Behältnisses).

Es werden 100 ml Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zu 10 l Acetat-Hämodialysekonzentrat oder 10 l saurem Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat gegeben und gut vermischt.

Die Kalium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung erhöht sich dabei wie folgt:

Acetat-Hämodialyse

Nach Zusatz von 100 ml Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zu 10 l Acetat-Hämodialysekonzentrat und nachfolgender Verdünnung 1+34 mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage für das Acetat-Hämodialysekonzentrat), erhöht sich der Kalium-Gehalt der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung um 1 mmol/l.

Bicarbonat-Hämodialyse

Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % muß dem sauren Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat zugegeben werden.

Nach Zusatz von 100 ml Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zu 10 l saurem Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat und nachfolgender Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage für das saure Bicarbonat-Hämodialysekonzentrat) ergeben sich entsprechend den unterschiedlichen Verdünnungen folgende Erhöhungen der Kalium-Konzentrationen in den gebrauchsfertigen Hämodialyselösungen:

a) Verdünnung 1 + 34
K⁺-Gehalt erhöht um 1 mmol/l

b) Verdünnung 1 + 35,83
K⁺-Gehalt erhöht um 0,95 mmol/l

c) Verdünnung 1 + 44
K⁺-Gehalt erhöht um 0,78 mmol/l

Die Chlorid-Konzentration erhöht sich dabei ebenfalls um den für Kalium angegebenen

Wert. Die Konzentrationen der übrigen Elektrolyte entsprechen den in der Packungsbeilage des verwendeten Hämodialysekonzentrats gemachten Angaben.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Zur Erhöhung der Kalium-Konzentration in Hämodialysekonzentraten für die extrakorporale Hämodialyse oder die Hämodiafiltration. Die Dauer der Anwendung und die Höhe der Kalium-Konzentration richten sich nach den individuellen Gegebenheiten.

Hinweise:

Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % erst unmittelbar vor Anwendung dem Hämodialysekonzentrat zusetzen.

Die Zumischung von Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % muß auf dem Behältnis des Hämodialysekonzentrats deutlich mit einer Mengenangabe gekennzeichnet werden.

Die Kalium-Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überprüft werden.

Nur eine klare Lösung verwenden.

Vor Frost geschützt lagern.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Eine exakte Dosierung und eine gute Durchmischung bei der Zugabe von Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zum Hämodialysekonzentrat muß gewährleistet sein. Die Zusammensetzung – besonders der Kalium-Gehalt – der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung ist vor der Anwendung genau zu kontrollieren. Für die gebrauchsfertige Hämodialyselösung gelten die in der Fachinformation für Hämodialysekonzentrate genannten Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel. Zwischenfälle infolge einer übermäßig hohen Kalium-Konzentration in der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung sind möglich. Die Diagnose einer Hyperkaliämie ergibt sich aus den typischen klinischen Erscheinungen und charakteristischen Veränderungen im EKG. Bei Hyperkaliämie gelten die üblichen Therapieempfehlungen. Als Sofortmaßnahme bei festgestellter fehlerhafter Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung ist die Hämodialysebehandlung zu unterbrechen und anschließend mit normal zusammengesetzter Hämodialyselösung weiterzuführen.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bei der Hämodialyse erfolgt der für die Blutreinigung notwendige Stoffaustausch durch Diffusion über eine semipermeable Membran.

Diese ist für Kolloide und korpuskulare Blutbestandteile undurchlässig, für kleinmolekulare Substanzen jedoch passierbar. Der Stoffaustausch durch Molekulardiffusion geschieht in beiden Richtungen – entsprechend dem Konzentrationsgefälle. Die Geschwindigkeit des Stoffaustausches ist dabei von der Konzentrationsdifferenz, der Temperatur und der Strömung im Dialysator abhängig.

Die Elektrolytkonzentrationen in den gebrauchsfertigen Dialysierlösungen sind an die Elektrolytkonzentrationen des Extrazellulärraumes angepaßt. Die vorhandenen unterschiedlichen Abweichungen sind erforderlich, um dem Arzt die therapeutische Beeinflussung verschiedener Patientenparameter über eine Änderung des Konzentrationsgefälles zu ermöglichen. Die Erhöhung des Kalium-Gehalts der Hämodialyselösung durch Zumischen von Kaliumchlorid-Lösung 26,1 % zum Hämodialysekonzentrat führt zu einer Verringerung der Konzentrationsdifferenz zwischen

Serumkalium des Hämodialysepatienten und der Kalium-Konzentration in der verwendeten Hämodialyselösung, wodurch der Kaliumverlust des Patienten während der Hämodialysebehandlung verringert wird.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Bei sachgerechter Anwendung sind toxische Wirkungen nicht zu erwarten.

10.13 Sonstige Hinweise

Behältnis erst unmittelbar vor Zugabe zum Hämodialysekonzentrat öffnen.

Angebrochene Behältnisse sind zu verwerfen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Frost schützen und nicht über 25° C aufbewahren.

Lfd. Nr. 265 Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 %

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Mepivacainhydrochlorid 1,0 g

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid 0,68 g

0,1N-Natriumhydroxid-Lösung zum Einstellen des pH-Wertes

Wasser für Injektionszwecke zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Mepivacainhydrochlorid und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 0,1N-Natriumhydroxid-Lösung auf $5,9 \pm 0,5$ eingestellt. Anschließend wird mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von höchstens $0,45 \mu\text{m}$ nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abge-

füllten Lösung erfolgt 15 min bei 121° C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

– der relativen Dichte (AB.V.6.4) 1,002 bis 1,006

oder

– des Brechungsindex (AB.V.6.5) 1,334 bis 1,338

sowie

– des pH-Wertes (AB.V.6.3.1) 4,5 bis 6,8

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Mepivacainhydrochlorid

Die Substanz muß der Monographie „Mepivacainhydrochlorid“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwermetallen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB.V.6.3.1) zwischen 4,5 und 6,8; relative Dichte (AB.V.6.4)

- zwischen 1,002 und 1,006; Brechungsindex (AB.V.6.5) zwischen 1,334 und 1,338.
- 6.2.2 Prüfung auf Identität**
- Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.
- Untersuchungslösung: Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % wird zu gleichen Teilen mit Methanol R verdünnt.
- Referenzlösung: 5 mg eines als Standard geeigneten Mepivacainhydrochlorids pro 1,0 ml Methanol R.
- Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 17 Volumteilen Wasser, 17 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 66 Volumteilen 1-Butanol R über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft wird mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R angesprüht. 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.
- 6.2.3 Prüfung auf Reinheit**
- 2,6-Dimethylanilin: höchstens 400 ppm.
- Ein 30 mg Mepivacainhydrochlorid entsprechendes Volumen Injektionslösung wird mit Wasser zu 15 ml verdünnt. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R alkalisiert und anschließend 3mal mit jeweils 10 ml Chloroform R extrahiert. Die gesammelten Chloroformauszüge werden über wasserfreiem Natriumsulfat R getrocknet und filtriert; das Filter wird mit 5 ml Chloroform R gewaschen. Nach dem Einengen des Lösungsmittels bis zur Trockne wird der Rückstand in 2 ml Methanol R gelöst. Der Lösung werden 1 ml einer frisch bereiteten 1prozentigen Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd R in Methanol R und 2 ml wasserfreie Essigsäure R hinzugefügt. Nach 10 min darf die Lösung nicht stärker gefärbt sein als eine gleichzeitig und in gleicher Weise hergestellte Referenzlösung aus einer Mischung von 12 ml einer wässrigen Lösung mit 1 µg 2,6-Dimethylanilin R pro 1,0 ml und 3 ml Wasser.
- 6.2.4 Gehalt**
- Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Mepivacainhydrochlorid.
- Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Mepivacainhydrochlorid.
- Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB.V.6.19).
- Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird mit 0,1N-Salzsäure zu einer Konzentration von 0,20 mg Mepivacainhydrochlorid pro 1,0 ml verdünnt.
- Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 263 nm gegen 0,1N-Salzsäure als Kompensationsflüssigkeit gemessen.
- Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Mepivacainhydrochlorids in 0,1N-Salzsäure mit einer Konzentration von 0,20 mg pro 1,0 ml.
- 6.2.5 Haltbarkeit**
- Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.
- 7 Behältnisse**
- Ampullen.
- 8 Kennzeichnung**
- Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 8.1 Zulassungsnummer**
- 2179.98.99
- 8.2 Art der Anwendung**
- Zur periduralen Injektion bei rückenmarksnaher Leitungsanästhesie, zur Einspritzung in das Gewebe in einem umschriebenen Bezirk bei der Infiltrationsanästhesie, zur lokalen Applikation mit gezielter Punktion in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen bei peripherer Leitungsanästhesie, bei der Schmerztherapie und Sympathikusblockade.
- 8.3 Hinweise**
- Apothekenpflichtig.
- Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
- pH-Wert: 4,5 bis 6,8.
- 9 Packungsbeilage**
- Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**
- Mittel zur örtlichen Betäubung.
- 9.2 Anwendungsgebiete**
- Bestimmte Verfahren der Schmerzverhütung und Schmerzbehandlung:
- periphere und rückenmarksnaher Leitungsanästhesie
 - Infiltrationsanästhesie
 - Schmerztherapie mit Lokalanästhetika
 - Sympathikusblockade.

9.3 Gegenanzeigen

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ
- schweren Störungen des Herzreizleitungssystems
- akutem Versagen der Herzleistung
- Injektion in ein Gefäß
- Betäubung des Gebärmutterhalses (Parazervicalanästhesie).

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankung
- Gefäßverschlüssen
- Arteriosklerose
- Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit.

Hinweis:

Die Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Mepivacain in der Frühschwangerschaft sollte nur erfolgen, sofern die Indikation absolut notwendig ist.

Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie mit Mepivacain in der Geburtshilfe bei drohenden starken Blutungen oder tiefer Einnistung des Mutterkuchens. Es ist nicht bekannt, ob Mepivacain über die Muttermilch abgegeben wird.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Gleichzeitige Applikation von Mepivacainhydrochlorid und gefäßverengenden Mitteln führt zu einer längeren Wirkdauer.

Es ist zu beachten, daß unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern daß allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muß. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die Prothrombinzeit be-

stimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

9.5 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Grundsätzlich gilt, daß nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgenden Dosierungsrichtlinien:

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer Körpergröße von ca. 150 cm bei einzeltiger Anwendung.

Grenzstrang-Blockade	5-10 ml
Stellatum-Blockade	5 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	2- 4 ml
Brachialplexus-Blockade	15-40 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10-30 ml
Plexus cervicalis-Blockade pro Segment und Seite	3- 5 ml
Pudendus-Blockade	7-10 ml
N. cutan. antebrachii-Blockade	10-15 ml
N. cutan. femoris lateralis-Blockade	10-15 ml
N. femoralis-Blockade	5-10 ml
N. ischiadicus-Blockade	10-15 ml
N. mandibularis-Blockade	2- 5 ml
N. maxillaris-Blockade	2- 5 ml
N. medianus-Blockade	3- 5 ml
N. obturatorius-Blockade	10- 5 ml
N. phrenicus-Blockade	10 ml
N. radialis-Blockade	10-20 ml
N. supraorbitalis, N. infraorbitalis und N. mentalis	1- 2 ml
N. ulnaris-Blockade	5-10 ml
N. suprascapularis	5-10 ml

Trigeminus-Blockade	1– 5 ml
Parazervical-Blockade, pro Seite	6–10 ml
Paravertebral-Blockade	5–10 ml
Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Sakral-Blockade	10–30 ml
Retrobulbäranästhesie	1– 2 ml
Tonsillektomie, pro Tonsille	5– 10 ml
Wundversorgung bis zu	30 ml
Hautquaddeln	0,1–0,3 ml

Für die Indikation Periduralanästhesie umfaßt der Dosierungsbereich 10 bis 20 ml.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeltiger Anwendung:

- HNO-Bereich: 200 mg Mepivacainhydrochlorid (3 mg/kg Körpermasse)
- Intercostalblockade: 300 mg Mepivacainhydrochlorid (4 mg/kg Körpermasse)
- periphere und rückenmarksnahe Blockaden: 400 mg Mepivacainhydrochlorid (6 mg/kg Körpermasse)
- Spinalanästhesie: 80 mg Mepivacainhydrochlorid
- Plexusanästhesie: 500 mg Mepivacainhydrochlorid (7 mg/kg Körpermasse).

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (s. maximale Dosis).

Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen, (Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich (verkleinerter Periduralraum durch gestauten Plexus venosus intravertebralis).

Art und Dauer der Anwendung:

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird die Lösung in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt. Zur peripheren Leitungsanästhesie, zur Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Für die kontinuierliche Periduralanästhesie kann für den Lumbalbereich eine Dosierung von 5 bis 10 ml/Stunde Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % injiziert werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie (rasche Toleranzentwicklung gegenüber dem Arzneimittel) zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muß unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verworfen.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- intravenöse Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen (Drehung der Kanüle um 180 °) aspirieren
- nicht in infizierte Bereiche injizieren
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der spinalen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, daß das Instrumentarium zur Wiederbelebung, wie zum Beispiel zur Freihaltung der Atemwege, zur Sauerstoffzufuhr und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Entsprechende Kenntnisse zur erfolgreichen Durchführung einer Spinalanästhesie werden als bekannt vorausgesetzt.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

9.6 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Mepivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika bestimmten Substanztyps (Amide). Unerwünschte, bestimmte Organsysteme betreffende Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 bis 6 µg/ml auftreten können, sind methodisch (verursacht durch die Art der Anwendung) oder pharmakodynamisch/pharmakokinetisch bedingt und betreffen entweder das Zentralnervensystem oder/und das Herz-Kreislauf-System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Lösungsmengen
- durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß
- durch unbeabsichtigte Injektion in den Spinalkanal (intrathekal) bei vorgesehener Periduralanästhesie

- massiver Blutdruckabfall durch hohe Periduralanästhesie oder Spinalanästhesie.

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.

Nach einer Spinalanästhesie treten häufig Harnblasenfunktionsstörungen auf.

Die Nebenwirkungen lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation Kribbeln in den Lippen und/oder der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

schwere Intoxikation Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung

mittelschwere Intoxikation beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamer Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie)

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorp-

tionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Verkehrshinweis:

Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung dieses Arzneimittels muß vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

9.7 Hinweise

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

pH-Wert der Lösung: 4,5 bis 6,8.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lokalanästhetikum der Anilidreihe.

10.3 Anwendungsgebiete

- Periphere und rückenmarksnahe Leitungsanästhesie
- Infiltrationsanästhesie
- Schmerztherapie mit Lokalanästhetika
- Sympathikusblockade.

10.4 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % ist kontraindiziert bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ
- schweren kardialen Überleitungsstörungen
- akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- intravasaler Injektion
- Parazervicalanästhesie in der Geburtshilfe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z. B.

- nicht korrigierter Volumenmangel
- erhebliche Gerinnungsstörungen
- erhöhter Hirndruck.

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % soll nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankung
- obliterativer Gefäßerkrankung
- Arteriosklerose
- diabetischer Neuropathie.

Hinweis:

Die Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Mepivacain in der Frühschwangerschaft sollte nur erfolgen, sofern die Indikation absolut notwendig ist.

Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie mit Mepivacain in der Geburtshilfe bei drohenden starken Blutungen oder bei tiefer Implantation der Plazenta.

Es ist nicht bekannt, ob Mepivacain über die Muttermilch abgegeben wird.

10.5 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Mepivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Amid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Plasmaspiegels von 5 bis 6 µg/ml auftreten können, sind methodisch oder pharmakodynamisch/pharmakokinetisch bedingt und betreffen entweder das Zentralnervensystem oder/und das kardiovaskuläre System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu hoher Volumina
- durch akzidentelle intravasale Injektion
- durch akzidentelle intrathekale Injektion bei vorgesehener Periduralanästhesie
- massiver Blutdruckabfall durch hohe Periduralanästhesie oder Spinalanästhesie.

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten. Nach einer Spinalanästhesie treten häufig Harnblasenfunktionsstörungen auf.

Die Nebenwirkungen lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation	Kribbeln in den Lippen, Zungenparästhesien, periorale Taubheit, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit
----------------------	--

mittelschwere Intoxikation	Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Tremor, choreiforme Bewegungen, tonisch-klonische Krämpfe, Mydriasis, Tachypnoe
----------------------------	---

schwere Intoxikation	Erbrechen mit Aspiration, Sphinkterlähmung, Tonusverlust, Stupor, irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod
----------------------	--

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation	Herzklopfen, Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe
----------------------	---

mittelschwere Intoxikation	Tachykardie, Arrhythmie, Zyanose, Blässe
----------------------------	--

schwere Intoxikation	schwere Zyanose, Bradykardie, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie
----------------------	---

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Verkehrshinweis

Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung muß vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Applikation mit Vasokonstriktoren wird die Wirkdauer von Mepivacainhydrochlorid verlängert.

Es ist zu beachten, daß unter Behandlung mit Antikoagulantien (Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßpunktion im Rahmen der Anästhesie zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern daß allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muß. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die Prothrombinzeit bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer low-dose-Heparinprophylaxe durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor der geplanten rückenmarksnahen Anästhesie eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Grundsätzlich gilt, daß nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer Körpergröße von ca. 150 cm bei einzeitiger Anwendung.

Grenzstrang-Blockade	5–10 ml
Stellatum-Blockade	5 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	2– 4 ml
Brachialplexus-Blockade	15–40 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10–30 ml
Plexus cervicalis-Blockade, pro Segment und Seite	3– 5 ml
Pudendus-Blockade	7–10 ml
N. cutan. antibrachii-Blockade	10–15 ml
N. cutan. femoris lateralis-Blockade	10–15 ml
N. femoralis-Blockade	5–10 ml
N. ischiadicus-Blockade	10–15 ml
N. mandibularis-Blockade	2– 5 ml
N. maxillaris-Blockade	2– 5 ml
N. medianus-Blockade	3– 5 ml
N. obturatorius-Blockade	10–15 ml
N. phrenicus-Blockade	10 ml
N. radialis-Blockade	10–20 ml
N. supraorbitalis,	
N. infraorbitalis und	
N. mentalis	1– 2 ml
N. ulnaris-Blockade	5–10 ml
N. suprascapularis	5–10 ml
Trigeminus-Blockade	1– 5 ml
Parazervical-Blockade, pro Seite	6–10 ml
Paravertebral-Blockade	5–10 ml
Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Sakral-Blockade	10–30 ml
Retrobulbäranästhesie	1– 2 ml
Tonsillektomie, pro Tonsille	5–10 ml

Wundversorgung	bis zu 30 ml
Hautquaddeln	0,1–0,3 ml

Für die Indikation Periduralanästhesie umfaßt der Dosierungsbereich 10 bis 20 ml.

Die empfohlene Maximaldosis bei einzeitiger Anwendung:

- HNO-Bereich: 200 mg Mepivacainhydrochlorid (3 mg/kg Körpermasse)
- Intercostalblockade: 300 mg Mepivacainhydrochlorid (4 mg/kg Körpermasse)
- periphere und rückenmarksnah Blockaden: 400 mg Mepivacainhydrochlorid (6 mg/kg Körpermasse)
- Spinalanästhesie: 80 mg Mepivacainhydrochlorid
- Plexusanästhesie: 500 mg Mepivacainhydrochlorid (7 mg/kg Körpermasse).

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (s. maximale Dosis).

Patienten mit obliterativer Gefäßerkrankung, Arteriosklerose oder diabetischer Neuropathie gelten als Risikopatienten, bei denen die Dosis um ein Drittel zu verringern ist, wenn eine Lokalanästhesie überhaupt indiziert ist.

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich (verkleinerter Periduralraum durch gestauten Plexus venosus intravertebralis).

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird die Lösung in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt. Zur peripheren Leitungsanästhesie, zur Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Für die kontinuierliche Periduralanästhesie kann für den Lumbalbereich eine Dosierung von 5 bis 10 ml/Stunde Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % injiziert werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muß unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verworfen.

Zur Prophylaxe sollten folgende Punkte beachtet werden:

- intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen (Drehung der Kanüle um 180°) aspirieren
- nicht in infizierte Bereiche injizieren
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der spinalen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, daß das Instrumentarium zur Wiederbelebung, wie zum Beispiel zur Freihaltung der Atemwege, zur Sauerstoffzufuhr und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Entsprechende Kenntnisse zur erfolgreichen Durchführung einer Spinalanästhesie werden als bekannt vorausgesetzt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Beim Auftreten von zentralen oder kardiovaskulären Symptomen (s. Abs. Nebenwirkungen) einer Intoxikation sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- Sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Mepivacainhydrochlorid-Lösung
- Freihalten der Atemwege
- Assistierte oder kontrollierte Unterstützung der Atmung mit Sauerstoff (100 %) durchführen, (über Maske oder Beutel), erst anschließend eine Injektion oder Intubation vornehmen. Die Therapie mit Sauerstoff soll einige Minuten über den Zeitpunkt hinaus angewandt werden, bei dem die Symptome verschwinden.
- Sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite

Diese Maßnahmen gelten auch für den Fall einer totalen Spinalanästhesie, deren erste Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme, Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewußtlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

- Bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall soll sofort der Kopf tief gelagert und ein Vasopressor langsam intravenös injiziert werden, der vorzugsweise das Myocard stimuliert (z.B. 1 mg Isoprenalin/200 ml Glucose-Lösung 5 %; 10 bis 20 Tr./min). Zusätzlich ist eine Volumensubstitution (z. B. kristalloide Lösung) vorzunehmen.

- Bei erhöhtem Vagotonus - Bradykardie - wird Atropin (0,5 bis 1,0 mg i.v.) verabreicht.

Bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen.

- Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, daß in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht.

Tonisch-klonische Krämpfe können zusätzlich mit kleinen wiederholt verabreichten ultrakurz wirkenden Barbituraten (z. B. Thiopental-Natrium 25 bis 50 mg) oder mit Diazepam 5 bis 10 mg i.v. behandelt werden; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht. Gegebenenfalls werden auch kurzwirksame Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium, 1 mg/kg) bei gleichzeitiger künstlicher Beatmung appliziert.

Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und Suxamethonium (1 mg/kg) verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet.

Die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein. Als Untergrenze werden 5 g/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analgetika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Mepivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und lang anhaltender reversibler Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens. Es wird angenommen, daß die Wirkung durch Abdichten der Na⁺-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Mepivacainhydrochlorid-Injektionslösung hat einen pH von 4,5 bis 6,8 und einen pKa-Wert von 7,7. Das Verhältnis von dissoziierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt.

Der Wirkstoff diffundiert zunächst durch die Nervenmembran zum Nerven in seiner basischen Form, wirkt aber als Mepivacain-Kation erst nach Reprotonierung. Bei niedrigen pH-Werten, z. B. im entzündlich veränderten Gewebe, liegen nur geringe Anteile in der basischen Form vor, so daß keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.

Mepivacainhydrochlorid wirkt gefäßerweiternd und antiarrhythmisch.

Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Systemtoxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Mepivacain im Tierversuch ergab bei der Maus eine LD 50 nach i.v.-Applikation zwischen 31,6 mg/kg Körpermasse und $40,3 \pm 3,2$ mg/kg Körpermasse und bei der Ratte zwischen 29,8 mg/kg Körpermasse und $35,0 \pm 4$ mg/kg Körpermasse.

Als kritische Schwellendosis beim Menschen wird ein Plasmaspiegel von 5 bis 6 µg/ml angesehen – eine Konzentration bei der mit systemtoxischen Reaktionen zu rechnen ist.

Lokale Toxizität:

Die Prüfung der lokalen Toxizität von Mepivacain bei verschiedenen Tierspezies bei Dosierungen bis zu 32 mg/kg Körpermasse ergab keine Hinweise auf irreversible Gewebeschäden.

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Mepivacain beim Tier (Kaninchen, Affe, Ratte) ergaben keine Anzeichen für muskuläre Faseratrophien oder andere Läsionen.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In vitro- und in vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Mepivacain liegen nicht vor.

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Mepivacain liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

Mepivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Die embryonale/fetale Konzentration im Verhältnis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,46 bis 2,7.

Ein Anstieg auf das Zweifache an kongenitalen Anomalien wurde bei Neugeborenen von 82 Müttern beobachtet, die während der ersten vier Monate der Schwanger-

schaft mit Mepivacain behandelt wurden. Die Frequenz lag jedoch nicht über derjenigen von 224 Frauen, die zu verschiedenen Zeitpunkten der gesamten Schwangerschaft mit dem Lokalanästhetikum behandelt wurden.

Bei Gabe von Mepivacain unter der Geburt (Epiduralanästhesie) ist über fetale Depression, fetale Intoxikationserscheinungen, verminderten Muskeltonus und Minderung der Muskelkraft in den ersten 8 Stunden nach der Geburt berichtet worden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Mepivacain bei der Parazervikalblockade ist über fetale Bradykardien und Todesfälle berichtet worden.

Mepivacain verursachte im Tierversuch (Ratte) bei Dosen von 4 bzw. 10 mg/kg Körpermasse nach i.p.-Applikation partielle bis schwere Spermatogeneschäden.

10.12.3 Pharmakokinetik

Mepivacainhydrochlorid ist sehr lipophil und hat einen pKa-Wert von 7,7. Es wird an Plasmaproteine gebunden (65 % bis 78 %). Die Plasma-Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 2 bis 3 Stunden; die Plasma-Clearance ist 0,78 l/min. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydroxylierung, werden die Stoffwechselprodukte (Säurekonjugate) renal ausgeschieden. Nur 1 % wird unverändert eliminiert.

10.13 Sonstige Hinweise

Plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Mepivacain kann – vornehmlich bei älteren Patientinnen – auftreten.

Als mögliche Komplikation des Einsatzes von Mepivacain in der Geburtshilfe ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension bei der Mutter anzusehen.

Neurologische Symptome in Form in Tinnitus, Nystagmus bis hin zu generalisierten Krämpfen können als Folge akzidenteller i.v.-Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 5 bis 6 µg/ml Blutplasma angesehen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 266 Minzöl

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Minzöl	6.2	Anwendungsgebiete Innerliche Anwendung bei: Blähsucht; funktionellen Magen-, Darm- und Gallenbeschwerden; Katarrhen der oberen Luftwege Äußerliche Anwendung bei: Muskel- und Nervenschmerzen; Katarrhe der oberen Luftwege.
2	Darreichungsform Ätherisches Öl	6.3	Gegenanzeigen Verschluß der Gallenwege, Gallenblasenentzündungen, schwere Leberschäden. Bei Gallensteinleiden nur nach Rücksprache mit einem Arzt anzuwenden. Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte Minzöl nicht im Bereich des Gesichts, speziell der Nase, aufgetragen werden.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen und Senkrechttropfern aus Polyethylen oder Polypropylen.	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, werden 1- bis 3mal täglich 2 Tropfen Minzöl auf Zucker oder in einem Glas warmem Wasser eingenommen. Zur Inhalation werden 3 bis 4 Tropfen Minzöl in heißes Wasser gegeben. Bei äußerlicher Anwendung werden einige Tropfen Minzöl in die betroffenen Hautpartien eingerieben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 2369.99.99	6.7	Nebenwirkungen Bei empfindlichen Personen können Magenbeschwerden auftreten.
5.2	Art der Anwendung Zum Einnehmen, Inhalieren und zum Einreiben in die Haut.	6.8	Hinweis Vor Licht geschützt und dicht verschlossen aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht geschützt und dicht verschlossen lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen Einreibung bei Muskel- und Nervenschmerzen.		

Lfd. Nr. 267 Odernennigkraut

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Odernennigkraut	Äußerliche Anwendung bei: leichten, oberflächlichen Entzündungen der Haut.
2	Darreichungsform Tee	6.3 Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen	Durchfälle bei Säuglingen und Kleinkindern sind in jedem Fall von einer Selbstbehandlung auszuschließen.
3.1	Qualitätsvorschrift Die Droge muß der Monographie „Odernennigkraut“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.	6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
3.2	Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 4mal täglich eine Tasse Teeaufguß getrunken oder es wird mit einem lauwarmen Teeaufguß gespült oder gegurgelt. Der Aufguß wird wie folgt bereitet: Etwa 1 1/2 Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Odernennigkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	Für Umschläge wird mehrmals täglich eine Abkochung in der angegebenen Menge oder dem benötigten Vielfachen wie folgt hergestellt: 10 g Odernennigkraut werden mit 100 ml kaltem Wasser angesetzt, einige Minuten lang aufgekocht und dann durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6 Dauer der Anwendung Bei Durchfällen, die länger als zwei Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Temperaturerhöhung einhergehen, ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.
5.1	Zulassungsnummer 2379.99.99	6.7 Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken und Spülen oder Gurgeln nach Bereitung eines Teeaufgusses sowie für Umschläge nach Bereitung einer Abkochung.	6.8 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel / Mund- und Rachenmittel / Mittel bei örtlichen Entzündungen.	
6.2	Anwendungsgebiete Innerliche Anwendung bei: leichten unspezifischen, akuten Durchfallerkrankungen; Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut	

Lfd. Nr. 268 Primelwurzel

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Primelwurzel	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Katarrhe der Luftwege.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 1- bis 3mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: Eine Teelöffelspitze voll (ca. 0,5 g) Primelwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 2389.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen Vereinzelt können Magenbeschwerden und Übelkeit auftreten.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 269 Sauerstoff für medizinische Zwecke

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Sauerstoff für medizinische Zwecke	abfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.
2	Darreichungsform Gas	Rauminhalt und Fülldruck sind auf der Flaschenschulter eingeprägt. Umrechnungsfaktor: 1 bar = 10 ⁵ Pa.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6 Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:
4	Behältnisse Blaue, mit weißer Schulter versehene nahtlose Stahlflaschen nach DIN 4664 mit Bauartzulassung in Verbindung mit der Druckbehälterverordnung (DruckbehV) und den Technischen Regeln Druckgase (TRG), Gasflaschenventil nach DIN 477 und Schraubkappe.	6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe Inhalationsgas.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.2 Anwendungsgebiete Eine Sauerstoffbehandlung ist angezeigt bei Zuständen einer Sauerstoffverknappung (Hypoxie oder Hypoxämie), die verschiedene Ursachen haben kann: – Störungen der Lungenbelüftung aufgrund einer Einengung der Atemwege (Laryngospasmus, Bronchospasmus) oder aufgrund zentralnervöser bzw. neuromuskulärer Störungen der Atmungsregulation – Störungen der Belüftung oder Durchströmung der Lungen aufgrund von krankhaften Veränderungen des Lungengewebes (z.B. Fibrose, akut respiratorische Insuffizienz, Atelektasen, Lungenödem, Asthma, Bronchiolitis, Emphysem) – Herz-Kreislauf-Erkrankungen – akute Blutarmut (Anämie oder Hämolyse) – Vergiftungssymptome (z.B. Cyanid-, Kohlenmonoxidvergiftung) – Schockzustände – Dekompressionskrankheit (Taucherkrankheit).
5.1	Zulassungsnummer 2409.99.99	In der Anästhesie wird Sauerstoff auch im Gemisch mit Narkosegasen angewandt. Dabei dient der Sauerstoffanteil (mind. 25 %) als Träger und zur Vermeidung einer Sauerstoffunterversorgung.
5.2	Art der Anwendung Zur Inhalation.	6.3 Gegenanzeigen Eine Sauerstofftherapie darf nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden bei – Patienten im hohen Alter – Fettsucht – gleichzeitiger ACTH- oder Glukokortikoid-Behandlung
5.3	Hinweise Jeder Druckbehälter ist entsprechend den gültigen nationalen Vorschriften zugelassen. Bei Lagerung und Verwendung von Sauerstoff sind insbesondere die Unfallverhütungsvorschrift VBG 62 und die Druckbehälterverordnung mit den Technischen Regeln Druckgase (TRG) zu beachten. Stahlflasche vor Wärmeeinwirkung schützen; gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Insbesondere ist die TRG Nr. 280 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 ist nicht statthaft. Nur Original-	

- Patienten mit hoher Kohlendioxid-Konzentration im arteriellen (sauerstoffreichen) Blut
- Vergiftungen mit Substanzen, die die Atemtätigkeit herabsetzen
- Störungen der Atemkontrolle im Zentralnervensystem
- Fieber.

Die Anwendung einer reinen Sauerstoffbehandlung sollte bei akuter Atemschwäche (respiratorische Insuffizienz auf der Basis einer chronischen, obstruktiven Emphysebronchitis) wegen der drohenden Abnahme der Lungenbelüftung nicht durchgeführt werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Über die allgemeinen Gegenanzeigen hinausgehende Angaben sind nicht erforderlich.

- 6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Keine bekannt.

- 6.5 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung
Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Empfehlungen:

Die Behandlung mit Sauerstoff kann mit Hilfe verschiedener Beatmungsverfahren vorgenommen werden

- durch einen Nasenkatheter
- einen Nasopharyngealkatheter
- einen endotrachealen, tracheostomen Tubus
- eine Maske (z.B. Plastik-, Gummimaske, Venturi-Maske mit fixer Dosierung)
- ein Gesichtszelt
- ein Sauerstoffzelt
- ein transportables Atemgerät mit Maske.

Für die Durchführung der Beatmung sollte die Sauerstoffzufuhr mengenmäßig individuell eingestellt werden, um Vergiftungserscheinungen zu vermeiden. Der Volumenanteil von Sauerstoff sollte, durch wiederholte Messungen des Sauerstoffgehaltes im arteriellen (sauerstoffreichen) Blut kontrolliert, nur soweit erhöht werden, daß eine ausreichende Sauerstoffsättigung erreicht wird (Partialdruck 75 ± 10 mm Hg).

Im Regelfall sollte die Sauerstoffkonzentration des Atemgases unter 60 % (450 mm Hg) liegen.

Es ist dafür zu sorgen, daß eine ausreichende Befeuchtung und Temperatur des zugeführten Gases garantiert sind. Eine Sauerstoffbehandlung mit Überdruck bedarf sorgfältiger ärztlicher Überwachung.

Bei Anwendung hoher Sauerstoffdrücke wird zunehmend der Stickstoff aus den Lungenbläschen (Lungenalveolen) gewaschen. Um

der Gefahr verminderter Lungenbelüftung (infolge von Absorptionsatelektasen) vorzubeugen, wird empfohlen, dem Atemgas 5 bis 10 % Stickstoff beizumischen.

Bei Neugeborenen sollte die Sauerstoffkonzentration nicht über 40 % ansteigen, um Risiken eines Schadens der Augenlinse oder eines Zusammenbruchs der Lungenfunktion zu vermeiden.

Die Gefahr des Auftretens von Hirnschäden infolge einer Sauerstoffunterversorgung ist bei arteriellen Sauerstoffdrücken von weniger als 40 mmHg gegeben.

Für eine Langzeitbehandlung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wird eine Sauerstoffkonzentration von 35 % gut vertragen.

- 6.6 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Maßnahmen nach dem Auftreten von Überdosierungserscheinungen:

Sofortige Unterbrechung der Inhalation, bzw. bei hyperbarer Anwendung muß der Sauerstoffdruck sofort vermindert werden. Behandlung der Krämpfe mit krampflösenden Mitteln und Beruhigungsmitteln (z. B. können 5 bis 10 mg Diazepam über intravenöse Injektion gegeben werden).

- 6.7 Nebenwirkungen

Unter Beachtung der Gegenanzeigen sind Nebenwirkungen bei Anwendung mit normalem Sauerstoffdruck nicht zu erwarten. Bei der Sauerstoffbeatmung von Patienten mit verminderter Lungenbelüftung kann es zu einem raschen Anstieg der Kohlendioxid-Werte kommen.

Bei einer Behandlung mit 50 %igem Sauerstoff bis zu 7 Tagen sind keine klinisch bedeutenden Symptome beobachtet worden. 100 %iger Sauerstoff über 24 Stunden verabreicht, führt jedoch zu zellulären und funktionalen Schädigungen der Lunge (Zellveränderungen des Alveolarepithels, Sekreteindickung, Einschränkung der Ziliarbewegung, Atelektasen sowie Veränderung des Minutenvolumens, Kohlendioxidretention und pulmonale Vasodilatation).

Das bedeutet, daß in der Regel bei einer Behandlung mit 1 Atmosphäre Überdruck über längere Zeit oder bei noch höheren Sauerstoffdrücken in der Atmungsluft nach einer kurzen Behandlung mit Vergiftungserscheinungen (Hypoventilation, Azidose bis zur Entwicklung eines Lungenödems) zu rechnen ist. Dabei ist zu beachten, daß eine zu rasche Verminderung des Teildruckes eine lebensgefährliche Sauerstoffunterversorgung (Hypoxämie) herbeiführen kann.

Bei Neugeborenen kann eine lang anhaltende und hoch konzentrierte (mehr als 40 %) Sau-

erstoffbehandlung eine zur Erblindung führende Augenlinsenschädigung (retrolentale Fibroplasie) verursachen. Darüber hinaus besteht die Gefahr des Auftretens von Blutungen (pulmonale Hämorrhagien), Zell- und/oder Funktionsstörungen in der Lunge (fokalen Atelektasen sowie hyalinen Membranschäden mit diffuser Lungenfibrose). Um die Entwicklung eines solchen Zusammenbruchs der Lungenfunktion (bronchopulmonale Dysplasie) zu vermeiden, ist es unerlässlich, während der Behandlung wiederholt den Sauerstoffdruck im arteriellen (sauerstoffreichen) Blut zu überprüfen.

6.8 Hinweise

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 und Verwendung von Sauerstoff sind insbesondere die Unfallverhütungsvorschrift VBG 62 und die Druckbehälterverordnung mit den Technischen Regeln Druckgase (TRG) zu beachten.

Stahlflasche vor Wärmeeinwirkung schützen; gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Insbesondere ist die TRG Nr. 280 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 ist nicht statthaft. Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.

Rauminhalt und Fülldruck sind auf der Flaschenschulter eingeprägt.

Umrechnungsfaktor: 1 bar = 10^5 Pa.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Inhalationsgas.

7.3 Anwendungsgebiete

Eine Sauerstoffbehandlung ist angezeigt bei hypoxischen oder hypoxämischen Zuständen, die verschiedene Ursachen haben können:

- Ventilationsstörungen aufgrund einer Einengung der Atemwege (Laryngospasmus, Bronchospasmus) oder wegen zentralnervöser bzw. neuromuskulärer Störungen der Atmungsregulation
- Ventilations- oder Perfusionsstörungen aufgrund von pathologischen Veränderungen des Lungengewebes z.B. Fibrose, akut respiratorische Insuffizienz, Atelektasen, Lungenödem, Asthma, Bronchiolitis, Emphysem
- kardiovaskuläre Erkrankungen
- akute Anämie oder Hämolyse
- Vergiftungssymptome (z.B. Cyanid-, Kohlenmonoxidvergiftung)
- Schockzustände
- Dekompressionskrankheit.

In der Anästhesie wird Sauerstoff auch im Gemisch mit Anästhetika angewandt. Dabei dient der Sauerstoffanteil (mind. 25 %) als Vehikel zur Vermeidung von hypoxämischen Blutgaswerten.

7.4 Gegenanzeigen

Eine Sauerstofftherapie darf nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden bei

- Patienten im hohen Alter
- Adipositas
- gleichzeitiger ACTH- oder Glukokortikoid-Behandlung
- Patienten mit hoher arterieller CO_2 -Konzentration
- Vergiftungen mit Substanzen, die atemdepressiv wirken
- zentralnervösen Störungen der Respirationkontrolle
- Fieber.

Die Anwendung einer reinen Sauerstoffbehandlung ist bei akuter respiratorischer Insuffizienz auf der Basis einer chronischen, obstruktiven Emphysebronchitis wegen der drohenden Hypoventilation kontraindiziert.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Über die allgemeinen Gegenanzeigen hinausgehende Angaben sind nicht erforderlich.

7.5 Nebenwirkungen

Unter Beachtung der Gegenanzeigen sind Nebenwirkungen bei Anwendung mit normalem Sauerstoffdruck nicht zu erwarten. Bei der Sauerstoffbeatmung von Patienten mit verminderter Ventilation kann es zu einem raschen Anstieg der CO_2 -Werte kommen.

Bei einer Behandlung mit 50%igem Sauerstoff bis zu 7 Tagen sind keine klinisch bedeutenden Symptome beobachtet worden. 100%iger Sauerstoff über 24 Stunden verabreicht, führt jedoch zu Zellveränderungen des Alveolarepithels, zur Sekreteindickung, Einschränkung der Ziliarbewegung, Atelektasen sowie Veränderung des Minutenvolumens, Kohlendioxidretention und pulmonaler Vasodilatation.

Das bedeutet, daß in der Regel bei einer Behandlung mit 1 Atmosphäre Überdruck über längere Zeit oder bei noch höheren inspiratorischen Sauerstoffdrücken nach einer kurzen Behandlung mit Intoxikationserscheinungen (Hypoventilation, Azidose bis zur Entwicklung eines Lungenödems) zu rechnen ist. Dabei ist zu beachten, daß eine zu rasche Verminderung des Teildruckes eine lebensgefährliche Hypoxämie herbeiführen kann.

Bei Neugeborenen kann eine lang anhaltende und hoch konzentrierte Sauerstoffbehandlung (mehr als 40 %) eine retrolentale Fibroplasie verursachen. Darüber hinaus besteht die Gefahr des Auftretens von pulmonalen Hämorrhagien, fokalen Atelektasen sowie hyalinen Membranschäden mit diffuser Lungenfibrose. Um die Entwicklung eines solchen Lungenkollapses (bronchopulmonale Dysplasie) zu vermeiden, ist es unerlässlich, während der Behandlung wiederholt den arteriellen Sauerstoffdruck zu überprüfen.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Sauerstoff kann durchgeführt werden mit Hilfe

- eines Nasenkatheters
- eines Nasopharyngealkatheters
- eines endotrachealen, tracheostomen Tubus
- einer Maske (z.B. Plastik-, Gummimaske, Venturi-Maske mit fixer Dosierung)
- eines Gesichtszeltes
- eines Sauerstoffzeltes
- eines transportablen Atemgerätes mit Maske.

Für die Durchführung der Beatmung sollte die Sauerstoffzufuhr mengenmäßig individuell titriert werden, um Vergiftungserscheinungen zu vermeiden. Der Sauerstoffpartialdruck sollte, durch wiederholte Messungen des arteriellen Sauerstoffgehaltes kontrolliert, nur soweit erhöht werden, daß eine ausreichende Sauerstoffsättigung erreicht wird (Partialdruck 75 ± 10 mmHg). Im Regelfall sollte die Sauerstoffkonzentration des Inspirationsgases unter 60 % (450 mmHg) liegen.

Es ist dafür zu sorgen, daß eine ausreichende Befeuchtung und Temperatur des zugeführten Gases garantiert sind. Eine hyperbare Sauerstofftherapie bedarf sorgfältiger ärztlicher Überwachung.

Bei Anwendung hoher Sauerstoffdrücke wird zunehmend der Stickstoff aus den Lungenalveolen gewaschen. Um der Gefahr von Absorptionsatelektasen vorzubeugen, wird empfohlen, dem Atemgas 5 bis 10 % Stickstoff beizumischen.

Bei Neugeborenen sollte die Sauerstoffkonzentration nicht über 40 % ansteigen, um Risiken eines Retinaschadens oder Lungenkollapses zu vermeiden.

Die Gefahr der Inzidenz von hypoxiebedingten Hirnschäden ist bei O_2 -Partialdruckwerten von weniger als 40 mmHg gegeben.

Für eine Langzeitbehandlung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wird eine Sauerstoffkonzentration von 35 % gut vertrauen.

7.10 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Mit dem Auftreten von Vergiftungserscheinungen durch Sauerstoff muß jenseits des doppelten Wertes der normalen O_2 -Konzentration in der Luft (20,9 %) gerechnet werden.

Die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff (1 bis 3 atü) führt rascher in den toxischen Bereich und darf daher nur für kurze Zeit unter Kontrolle durchgeführt werden.

Eine Sauerstoffintoxikation kann infolge einer akuten hyperbaren oder chronischen isobaren Applikation auftreten.

Typische Symptome einer Intoxikation nach einer akuten hyperbaren Applikation sind:

Gesichtsblässe, Schweißausbruch, bronchiale Reizsymptome (Husten), Schwindel, Erbrechen, Sehschwäche bis Sehverlust, akustische Halluzinationen, Hypothermie, Oberbauchdruck, Lungenfunktionsstörungen (Kongestion, Atelektasen, Bronchitis, interstitielles oder

alveoläres Ödem, Pneumonie), Bradykardie, Synkopen, Schläfrigkeit, Bewußtlosigkeit, Tod.

Auch Anzeichen von Krämpfen können auftreten, die sich zunächst in Zuckungen der Gesichts- und Halsmuskeln äußern und in epileptiforme Konvulsionen übergehen können. Sie können von oberflächlicher Atmung und Herzarrhythmien begleitet sein und zum Koma führen. Dabei kann es zu persistierenden neurologischen Ausfällen kommen.

Typische Symptome einer Intoxikation chronischer isobarer Behandlung sind:

Das Auftreten einer kapillären Stase, wonach sich später eine Hepatisation der Lunge mit Atelektasen, interstitiellem Ödem, epithelialer Hyperplasie bzw. Fibrose entwickeln kann.

Maßnahmen nach dem Auftreten von Intoxikationserscheinungen sind:

Sofortige Unterbrechung der Inhalation, bzw. bei hyperbarer Anwendung muß der Sauerstoffdruck sofort vermindert werden. Behandlung der Krämpfe mit Antikonvulsiva, Sedativa (z. B. 5 bis 10 mg Diazepam i.v. gegeben).

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

7.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Sauerstoff ist ein Bestandteil der Luft und ist für die Aufrechterhaltung von Lebensfunktionen notwendig. Im Überangebot erweist er sich jedoch u. a. als zelltoxisch aufgrund der Hemmung von Oxydationsenzymen, die Sulfhydrylgruppen enthalten sowie aufgrund der Produktion von hochreaktiven Sauerstoffradikal-Molekülen.

Besonders empfindlich gegenüber einem Überangebot von Sauerstoff ist die Epithelzellschicht in den Alveolarzellen. Deren Zerstörung verursacht eine alveolokapilläre Diffusionsstörung, Atelektasen und führt u. a. zum Lungenödem und Pneumonie.

Die Sauerstoffkonzentration wird von den Chemorezeptoren in der Aorta und im Glomus caroticum festgestellt und an das Regelzentrum in der Medulla weitergeleitet. Die Auswirkungen von Sauerstoff auf das Kardiovaskularsystem sind in der Regel gering; der

Blutdruck bleibt stabil, die hypoxiebedingte pulmonale Hypotension nimmt ab.

7.11.2 Toxikologische Eigenschaften

Keine Angaben notwendig.

7.11.3 Pharmakokinetik

Sauerstoff wird mit der Atemluft in den Atemtrakt aufgenommen und gelangt aufgrund verschiedener Partialdruckgradienten bis zum Gewebe bzw. den energieliefernden Zellorganellen. Der größte Sauerstoffanteil wird chemisch im Blut an Hämoglobin gebunden (20 ml/dl). Ein wesentlich kleinerer Anteil wird physikalisch gelöst (0,3 ml/dl). Die Sauerstoffspannung sinkt vom alveolaren zum gemischt-venösen Blut von ca. 70 bis 90 mmHg bis 36 mmHg bei normaler Atemluft (20,9 %). Ein arterieller O₂-Partialdruckwert unter 40 mmHg ist lebensbedrohlich.

Durch hyperbare Sauerstoffbehandlung läßt sich der gelöste Anteil im Blut enorm steigern (bis zu 7 ml/dl), jedoch stehen die Schäden durch eine bronchopulmonale Dysplasie der Anwendung in der Regel entgegen.

7.12 Sonstige Hinweise

Druckbehälter für Sauerstoff dürfen zur Reinigung nicht mit toxischen, schlafinduzierenden, zur Narkose führenden oder den Respirationstrakt bei der Anwendung reizenden Substanzen behandelt werden.

7.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Bei Lagerung und Verwendung von Sauerstoff sind insbesondere die Unfallverhaltensvorschrift VBG 62 und die Druckbehälterverordnung mit den Technischen Regeln Druckgase (TRG) zu beachten.

Stahlflasche vor Wärmeeinwirkung schützen; gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Insbesondere ist die TRG Nr. 280 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 ist nicht statthaft. Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.

Lfd. Nr. 270 Sternanis

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Sternanis	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel / Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Verdauungsbeschwerden mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Völlegefühl, Blähungen; Katarrhe der Luftwege.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl im Sternanis nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 0,5 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.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 1mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 3 g) kurz vor Gebrauch zerstoßener Sternanis oder die zerkleinerte entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 2419.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 271 Walnußblätter

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Walnußblätter	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Medizinisches Bad.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Leichte, oberflächliche Entzündungen der Haut; übermäßige Schweißabsonderung, z. B. der Hände und Füße.
3	Eigenschaften und Prüfungen	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3.1	Qualitätsvorschrift Die Droge muß der Monographie „Walnußblätter“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
3.2	Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, werden bei Bedarf Umschläge oder Teilbäder mit einer in der angegebenen Menge oder einem Vielfachen davon wie folgt bereiteten Abkochung gemacht: 2 bis 3 Teelöffel voll (ca. 2 bis 3 g) Walnußblätter werden mit 100 ml kaltem Wasser angesetzt, zum Sieden erhitzt und nach etwa 15 Minuten durch ein Teesieb gegeben.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.1	Zulassungsnummer 2429.99.99	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.2	Art der Anwendung Für Umschläge und Teilbäder nach Bereitung einer Abkochung.		
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 272 Wollblumen

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Wollblumen	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Katarrhe der Luftwege.
3	Eigenschaften und Prüfungen	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3.1	Qualitätsvorschrift Die Droge muß der Monographie „Wollblumen“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
3.2	Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 2 Teelöffel voll (ca. 1 g) Wollblumen oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.1	Zulassungsnummer 2449.99.99	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.		
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 273 Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %	6	Eigenschaften und Prüfungen
2	Darreichungsform Lösung	6.1	Ausgangsstoffe Xylometazolinhydrochlorid Die Substanz muß der Monographie „Xylometazolinhydrochlorid“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.
3	Zusammensetzung Arzneilich wirksamer Bestandteil: Xylometazolinhydrochlorid 0,100 g Sonstiger wirksamer Bestandteil: Benzalkoniumchlorid 0,020 g Weitere Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat 0,416 g Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat 1,433 g Natriumchlorid 0,444 g Gereinigtes Wasser zu 100,0 ml	6.2	Fertigarzneimittel
4	Herstellungsvorschrift Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Xylometazolinhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat und Natriumchlorid werden in ca. 20 Prozent der Gesamtmenge an Wasser unter Rühren gelöst. Zu diesem Ansatz wird die benötigte Menge Benzalkoniumchlorid in Form der 50%igen Lösung gegeben und unter Vermeidung von übermäßiger Schaumbildung mit dem Konzentrat gemischt. Die Mischung wird mit dem restlichen gereinigten Wasser auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt, zur Homogenisierung 30 min gerührt, durch ein Membranfilter von höchstens 0,22 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, filtriert und in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.	6.2.1	Aussehen, Eigenschaften Klare oder höchstens schwach opaleszierende (nicht stärker als Referenzsuspension I (AB.V.6.1)), farblose oder höchstens schwach bräunliche (nicht stärker als Farbvergleichslösung B 9 (AB.V.6.2, Methode II)), von makroskopisch sichtbaren Teilchen praktisch freie Lösung; pH-Wert (AB.V.6.3.1) zwischen 6,8 und 7,2; relative Dichte (AB.V.6.4) zwischen 1,0075 und 1,0135; Brechungsindex (AB.V.6.5) zwischen 1,3304 und 1,3404.
5	Inprozeß-Kontrollen Überprüfung – der relativen Dichte (AB.V.6.4): 1,0075 bis 1,0135 oder – des Brechungsindex (AB.V.6.5): 1,3304 bis 1,3404 – der Osmolarität: 286 bis 320 mOsm/l sowie – des pH-Wertes (AB.V.6.3.1): 6,9 bis 7,1.	6.2.2	Prüfung auf Identität Xylometazolinhydrochlorid Die bei dem unter 6.2.4 „Gehalt“ beschriebenen flüssigkeitschromatographischen Bestimmungsverfahren sich ergebende Retentionszeit des Xylometazolinpeaks in der Untersuchungslösung wird mit der Retentionszeit des Xylometazolinpeaks in der Referenzlösung verglichen. Die Retentionszeiten von Untersuchungs- und Referenzlösung müssen ca. 3,3 min betragen und dürfen nicht mehr als 0,05 min voneinander abweichen. Benzalkoniumchlorid Die bei dem unter 6.2.4 „Gehalt“ beschriebenen flüssigkeitschromatographischen Bestimmungsverfahren sich ergebenden Retentionszeiten der einzelnen Homologen-Peaks des Benzalkoniumchlorids in der Untersuchungslösung werden mit den entsprechenden Retentionszeiten in der Referenzlösung verglichen. Die Retentionszeiten (RT) von Untersuchungs- und Referenzlösung müssen – soweit die Homologen enthalten sind – für Peak des C ₁₀ -Homologen RT ca. 3,4 min Peak des C ₁₂ -Homologen RT ca. 4,3 min Peak des C ₁₄ -Homologen RT ca. 5,6 min Peak des C ₁₆ -Homologen RT ca. 7,4 min betragen und dürfen nicht mehr als 0,05 min voneinander abweichen.

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

N-(2-Aminoethyl)-4-tert.-butyl-2,6-xylylaceta-
mid: höchstens 3 Prozent (m/m), bezogen auf
Xylometazolinhydrochlorid.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssig-
keitschromatographie (AB.V.6.20.4).

Untersuchungslösung: 2,0 ml Xylometazolin-
hydrochlorid-Lösung 0,1 % werden mit Was-
ser zu 10,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 6,0 mg eines als Standard ge-
eigneten N-(2-Aminoethyl)-4-tert.-butyl-2,6-
xylylacetaamid werden in wenig Methanol R 1
gelöst und der Ansatz mit Wasser zu 10,0 ml
verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit Was-
ser zu 100,0 ml verdünnt.

Die Chromatographie- und Detektionsbedin-
gungen sind dieselben wie unter 6.2.4 bei der
Bestimmung des Xylometazolins beschrieben.
Unter diesen Bedingungen beträgt die Reten-
tionszeit von N-(2-Aminoethyl)-4-tert.-butyl-
2,6-xylylacetaamid ca. 2,3 min. Im Chromato-
gramm der Untersuchungslösung darf der aus
6 Einspritzungen gebildete Mittelwert der
Fläche eines dem genannten Abbauprodukt
entsprechenden Peaks nicht größer sein als
der aus 6 Einspritzungen gebildete Mittelwert
der Fläche des Peaks im Chromatogramm der
Referenzlösung.

Mikrobiologische Reinheit: entsprechend
AB.VIII.N5, Kategorie 2 Prüfung nach
(AB.V.2.1.8.1) und (AB.V.2.1.8.2).

6.2.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis
105,0 Prozent der deklarierten Menge
Xylometazolinhydrochlorid sowie höchstens
105,0 Prozent der deklarierten Menge Benzal-
koniumchlorid.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0
Prozent der deklarierten Menge Xylometazo-
lin sowie eine Menge an Benzalkoniumchlo-
rid, die ausreicht, die Anforderungen an die
Prüfung auf ausreichende Konservierung
(AB.VIII.N1) zu erfüllen.

Bestimmung

Xylometazolinhydrochlorid

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssig-
keitschromatographie (AB.V.6.20.4).

Untersuchungslösung: 2,0 ml Xylometazolin-
hydrochlorid-Lösung 0,1 % werden mit Was-
ser zu 10,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 0,20 mg eines als Standard
geeigneten Xylometazolinhydrochlorids pro
1,0 ml Wasser.

Die Chromatographie kann durchgeführt
werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m
Länge und 4 mm innerem Durchmesser, ge-
packt mit cyanopropylsilyliertem Kieselgel
zur Chromatographie R (sphärisch, 5 µm)
- einer Mischung von 65 Volumteilen einer
0,05 M-Acetatpufferlösung pH 5,8¹⁾ und
35 Volumteilen einer Mischung von 85 Vo-
lumteilen Acetonitril R und 15 Volumteilen
Wasser als mobiler Phase bei einer Durch-
flußrate von 1,5 ml je min und einer Säulen-
temperatur von 35 °C
- einem Spektrophotometer als Detektor bei
einer Wellenlänge von 220 nm.

10 µl jeder Lösung werden getrennt je 6mal
eingespritzt. Werden die Chromatogramme
unter den vorgegebenen Bedingungen aufge-
zeichnet, so beträgt die Retentionszeit von
Xylometazolinhydrochlorid etwa 3,3 min. Die
über die Flächenintegration erhaltenen Peak-
flächen werden gemittelt und nach der Me-
thode des externen Standards ausgewertet.

Benzalkoniumchlorid

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssig-
keitschromatographie (AB.V.6.20.4).

Untersuchungslösung: Xylometazolinhydro-
chlorid-Lösung 0,1 %.

Referenzlösung: 0,20 mg oder die entspre-
chende Menge an 50 %iger Lösung eines als
Standard geeigneten Benzalkoniumchlorids
pro 1,0 ml Wasser.

Die Chromatographie kann durchgeführt
werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125
m Länge und 4 mm innerem Durchmesser,
gepackt mit cyanopropylsilyliertem Kie-
selgel zur Chromatographie R (sphärisch,
5 µm)
- einer Mischung von 55 Volumteilen einer
Phosphatpufferlösung pH 5,8²⁾ und 45 Vo-
lumteilen einer Mischung von 85 Volumtei-
len Acetonitril R und 15 Volumteilen Wasser
als mobiler Phase bei einer Durchflußrate
von 1,5 ml je min und einer Säulentempera-
tur von 35 °C
- einem Spektrophotometer als Detektor bei
einer Wellenlänge von 212 nm.

10 µl jeder Lösung werden getrennt je 6mal
eingespritzt. Die über die Flächenintegration
erhaltenen Peakflächen werden gemittelt und
nach der Methode des externen Standards
ausgewertet, indem die Peakflächen der Ho-

¹⁾ 6,8 g Natriumacetat R werden in Wasser zu 1000,0 ml gelöst.
Die Lösung wird mit 0,18 ml wasserfreier Essigsäure R versetzt.
Der pH-Wert (AB.V.6.3.1) wird, falls erforderlich, eingestellt.

²⁾ 1,76 g Natriummonohydrogenphosphat R und 13,61 g Ka-
liumdihydrogenphosphat R werden in Wasser zu 2000,0 ml
gelöst.

	mologen des Benzalkoniumchlorids addiert werden.		- erhöhtem Augeninnendruck (Engwinkelglaukom)
6.2.5	Haltbarkeit		- Säuglingen und Kleinkindern unter 6 Jahren.
	Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.		Wegen des Gehaltes an Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel darf Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % bei bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Substanz nicht angewendet werden.
7	Behältnisse		
	Für die Verwendung als Nasentropfen:	9.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
	Braunglasflaschen der Glasart III (AB. VI.2.1) mit aufgeschraubter Verschlusskappe aus Polypropylen mit Glaspipette.		Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ist nicht mit Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu rechnen.
	Für die Verwendung als Nasenspray:	9.5	Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung
	Kunststoffquetschflaschen aus Polyethylen mit eingesetztem Sprühventil und aufgeschraubter Verschlusskappe aus Polyethylen.		Soweit nicht anders verordnet, werden nach Bedarf bis zu 3mal täglich 1 bis 2 Tropfen bzw. 1 Sprühstoß Lösung in jede Nasenöffnung eingebracht. Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Empfindlichkeit und der klinischen Wirkung.
8	Kennzeichnung		Dauer der Anwendung
	Nach § 10 AMG, insbesondere:		Sofern nach zweiwöchiger Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %, z. B. bei chronischer Entzündung der Nasenschleimhaut, die Beschwerden nicht abgeklungen sind, ist vor Fortsetzung der Behandlung der Arzt zu befragen. Dauergebrauch von schleimhautabschwellenden Schnupfenmitteln wie Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % kann zu chronischer Schwellung (dadurch verstopfte Nase) und schließlich zum Schwund (Atrophie) der Nasenschleimhaut führen.
8.1	Zulassungsnummer	9.6	Hinweise für den Fall der Überdosierung
	2459.98.99		Überdosierungen äußern sich durch Übelkeit, Herzklopfen, zentrale Erregung, Benommenheit, Schläfrigkeit bis zum tiefen Koma mit Atemlähmung. Einem anfänglichen Bluthochdruck kann ein Blutdruckabfall folgen. Kinder sind besonders gefährdet. Die Therapie dieser Vergiftungszeichen erfolgt symptomatisch.
8.2	Art der Anwendung	9.7	Nebenwirkungen
	Zum Eintropfen bzw. Einsprühen in die Nase.		Atemwege:
8.3	Hinweis		Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % kann insbesondere bei empfindlichen Patienten vorübergehende leichte Reizerscheinungen (Brennen in der Nase) hervorrufen.
	Apothekenpflichtig.		In einzelnen Fällen kann es nach Abklingen der Wirkung zu einer verstärkten Schleimhautschwellung (reaktive Hyperämie) kommen.
9	Packungsbeilage		Nervensystem:
	Nach § 11 AMG, insbesondere:		Gelegentlich treten Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit oder auch Müdigkeit auf.
9.1	Stoff- oder Indikationsgruppe		
	Schnupfenmittel.		
9.2	Anwendungsgebiete		
	Zum Abschwellen der Nasenschleimhaut bei akutem Schnupfen, bei anfallsweise auftretendem Fließschnupfen (Rhinitis vasomotorica) sowie zur kurzfristigen unterstützenden Behandlung von allergischem Schnupfen wie Heuschnupfen.		
	Bei chronischem Schnupfen darf die Anwendung wegen der Gefahr des Schwunds (Atrophie) der Nasenschleimhaut (siehe Dauer der Anwendung) nur auf besonderes ärztliches Anraten erfolgen.		
	Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % ist für Erwachsene und Schulkinder bestimmt.		
9.3	Gegenanzeigen		
	Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei		
	- trockener Entzündung der Nasenschleimhaut (Rhinitis sicca)		

Herz und Kreislauf: Mögliche systemische Wirkungen wie z. B. Herzklopfen, Pulsbeschleunigung, Blutdruckanstieg müssen beachtet werden. 10 Fachinformation Nach § 11 a AMG, insbesondere: 10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht Apothekenpflichtig. 10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe Rhinologikum, Alpha-Sympathomimetikum. 10.3 Anwendungsgebiete Zum Abschwellen der Nasenschleimhaut bei akutem Schnupfen, bei anfallsweise auftretender Rhinitis vasomotorica sowie zur kurzfristigen unterstützenden Behandlung von allergischem Schnupfen wie Heuschnupfen. Bei chronischem Schnupfen darf die Anwendung wegen der Gefahr der Atrophie der Nasenschleimhaut (siehe Dauer der Anwendung) nur auf besonderes ärztliches Anraten erfolgen. Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % ist für Erwachsene und Schulkinder bestimmt. 10.4 Gegenanzeigen Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei – Rhinitis sicca – Engwinkelglaukom – Säuglingen und Kleinkindern. Wegen des Gehaltes an Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel darf Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % bei bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Substanz nicht angewendet werden. 10.5 Nebenwirkungen Atemwege: Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 % kann insbesondere bei empfindlichen Patienten vorübergehende leichte Reizerscheinungen (Brennen in der Nase) hervorrufen. In einzelnen Fällen kann es nach Abklingen der Wirkung zu einer verstärkten Schleimhautschwellung (reaktive Hyperämie) kommen. Nervensystem: Gelegentlich treten Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit oder auch Müdigkeit auf.	Herz und Kreislauf: Mögliche systemische Wirkungen wie z. B. Herzklopfen, Pulsbeschleunigung, Blutdruckanstieg müssen beachtet werden. 10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ist nicht mit Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu rechnen. 10.7 Warnhinweise Keine. 10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten Keine bekannt. 10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben Nach Bedarf werden bis zu 3mal 1 bis 2 Tropfen bzw. 1 Sprühstoß Lösung in jede Nasenöffnung eingebracht. Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Empfindlichkeit und der klinischen Wirkung. 10.10 Art und Dauer der Anwendung Sofern nach zweiwöchiger Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %, z. B. bei chronischer Entzündung der Nasenschleimhaut, die Beschwerden nicht abgeklungen sind, ist vor Fortsetzung der Behandlung der Arzt zu befragen. Dauergebrauch von schleimhautabschwellenden Schnupfenmitteln kann zu chronischer Schwellung (dadurch verstopfte Nase) und schließlich zur Atrophie der Nasenschleimhaut führen. 10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (lokale Anwendung an der Nasenschleimhaut in den vorgeschriebenen Mengen) ist im allgemeinen nicht mit Intoxikationen infolge systemischer Wirkungen zu rechnen. Bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch (z.B. Überdosierung, Einnahme) muß mit systemischen Wirkungen gerechnet werden. Durch Xylometazolin bedingte Wirkungen: Intoxikationen äußern sich durch Übelkeit, Herzklopfen, zentrale Erregung, Sedation, Benommenheit, Schläfrigkeit bis zu tiefem Koma mit Atemlähmung. Einer initialen Hypertonie kann eine Hypotonie folgen. Kinder sind besonders gefährdet. Nach mißbräuchlicher chronischer Anwendung können Halluzinationen und andere psychotische Zustände auftreten. Durch Benzalkoniumchlorid bedingte Wirkungen: Bei peroraler (I) Einnahme können Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Kreislaufkollaps und Koma auftreten. Die Therapie von Intoxikationen erfolgt symptomatisch.
---	---

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Xylometazolin, ein Imidazolderivat, ist ein alpha-adrenerg wirkendes Sympathomimetikum. Es wirkt vasokonstriktisch und bewirkt so ein Abschwellen der Schleimhäute. Die Schleimhautabschwellung wird in der Regel von einer Sekretionsverminderung gleicher Dauer begleitet.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Untersuchungen am Tier zur chronischen Toxizität, auf ein tumorerzeugendes und mutagenes Potential und zur Reproduktionstoxizität liegen nicht vor. Diesbezügliche Risiken sind daher nicht hinreichend sicher auszuschließen.

10.12.3 Pharmakokinetik

Bei vorschriftsmäßiger Anwendung kommt es in der Regel nicht zur Resorption von Wirkstoffmengen, die eine systemische Wirkung entfalten. Ein lokal begrenzter Wirkungseintritt ist nach ca. 5 Minuten feststellbar.

Das Wirkungsmaximum liegt bei 40 bis 60 Minuten, die Wirkdauer bei bis zu 12 Stunden.

10.13 Sonstige Hinweise

Insbesondere bei längerer Anwendung und Überdosierung von schleimhautabschwellenden Sympathomimetika kann es zu einer reaktiven Hyperämie der Nasenschleimhaut kommen.

Durch diesen Rebound-Effekt kommt es zu einer Verengung der Luftwege mit der Folge, daß der Patient das Medikament wiederholt bis hin zum Dauergebrauch einsetzt.

Die Folge ist eine chronische Schwellung (Rhinitis medicamentosa) bis hin zur Atrophie der Nasenschleimhaut (Stinknase).

In leichteren Fällen kann erwogen werden, das Sympathomimetikum erst an einem Nasenloch abzusetzen und nach Abklingen der Beschwerden auf die andere Seite zu wechseln, um wenigstens einen Teil der Nasenatmung aufrecht zu halten.

Im übrigen kommt eine Therapie mittels lokaler Anwendung nicht resorbierbarer Kortikoide in Betracht.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

b) Nachfolgende Monographien werden durch die darauffolgenden Texte neugefaßt.

58	Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg	1899.99.98
237	Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg	1899.98.99
59	Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg	1899.99.99
62	Anis	8099.99.99
64	Arnikablüten	8199.99.99
43	Baldrianwurzel	6199.99.99
71	Birkenblätter	8399.99.99
75	Chinarinde	1459.99.99
86	Eibischwurzel	8899.99.99
88	Enzianwurzel	9199.99.99
90	Eucalyptusblätter	9299.99.99
49	Eucalyptusöl	6599.99.99
93	Fenchel	5199.99.99
94	Flohsamen	1509.99.99
97	Frauenmantelkraut	9499.99.99
111	Indische Flohsamen	1549.99.99
112	Isländisches Moos	1049.99.99
17	Kamillenblüten	7999.99.99
118	Koriander	1079.99.99
120	Kümmel	1109.99.99
19	Leinsamen	1099.99.99
124	Lindenblüten	1129.99.99
134	Mariendistelfrüchte	1589.99.99
135	Melissenblätter	1149.99.99
141	Orthosiphonblätter	1159.99.99
142	Paracetamol-Kapseln 500 mg	3599.99.99
147	Paracetamol-Tabletten 500 mg	3599.99.98
143	Paracetamol-Zäpfchen 125 mg	3599.98.97
144	Paracetamol-Zäpfchen 250 mg	3599.97.97
145	Paracetamol-Zäpfchen 500 mg	3599.99.97
146	Paracetamol-Zäpfchen 1g	3599.96.97
148	Passionsblumenkraut	1619.99.99
23	Pfefferminzblätter	1499.99.99
50	Pfefferminzöl	7099.99.99
153	Pomeranzenschalen	1629.99.99
156	Ratanhiawurzel	1179.99.99
163	Salbeiblätter	1229.99.99
164	Schachtelhalmkraut	1239.99.99
171	Spitzwegerichkraut	1289.99.99
173	Süßholzwurzel	1309.99.99
175	Tausendgüldenkraut	1319.99.99
176	Thymian	1329.99.99
177	Tormentillwurzelstock	1689.99.99
180	Wacholderbeeren	1369.99.99
181	Weißdornblätter mit Blüten	1349.99.99
182	Wermutkraut	1339.99.99
185	Zimtrinde	1709.99.99.

Lfd. Nr. 58 Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg	5.2 Art der Anwendung Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.
2 Darreichungsform Kapseln	5.3 Hinweise Apothekenpflichtig. Dicht verschlossen lagern.
3 Eigenschaften und Prüfungen	6 Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:
3.1 Aussehen, Eigenschaften Hartgelatine-Steckkapseln, an deren Außen- seite kein Pulver anhaften darf.	6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arz- neimittel aus der Gruppe der entzündungs- hemmenden Substanzen.
3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4) Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Acetylsalicylsäure aufgelöst sein. Prüf Flüssigkeit: 500 ml 0,05 M-Acetatpuffer ¹⁾ Apparatur: Drehkörbchen Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min	6.2 Anwendungsgebiete – Leichte bis mäßig starke Schmerzen – Fieber. Hinweise: Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sollen je- doch bei Kindern und Jugendlichen mit fie- berhaften Erkrankungen wegen des mögli- chen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann eingenom- men werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken (s. a. unter „Was ist bei Kindern und älteren Patienten zu berücksichtigen?“).
3.3 Prüfung auf Reinheit Salicylsäure: höchstens 0,75 Prozent.	Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sollen län- gere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes einge- nommen werden.
3.4 Gehalt Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Acetylsalicylsäure. Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Acetylsalicylsäure.	6.3 Gegenanzeigen <i>Wann dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nicht einnehmen?</i> Sie dürfen Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nicht einnehmen bei – bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Acetylsalicylsäure und gegen Salicylate, einer Gruppe von Stoffen, die der Acetylsalicylsäure verwandt sind – Magen- und Darmgeschwüren – krankhaft erhöhter Blutungsneigung. <i>Wann dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?</i> Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit beson- derer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen
3.5 Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens 1 Jahr.	
4 Behältnisse Behältnisse aus Braunglas oder Verbund- packstoffen als kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.	
5 Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	
5.1 Zulassungsnummer 1899.99.98	

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 $4,5 \pm 0,05$.

Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie sollten Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle einnehmen bei

- Überempfindlichkeit gegen andere Schmerz-, Entzündungs- oder Rheumamittel oder bei Bestehen anderer Allergien (siehe auch Abschnitt über Vorsichtsmaßnahmen)
- gleichzeitiger Behandlung mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarinderivate, Heparin [mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Behandlung])
- Asthma bronchiale
- chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden
- vorgeschädigter Niere
- schweren Leberfunktionsstörungen.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Wird während einer längeren Einnahme von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel sollten Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden. In den letzten drei 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 6 Kapseln/Tag, die 3 g Acetylsalicylsäure/Tag entsprechen) verordnet worden sein, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann eingenommen 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.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Einnahme und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasendpolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden, und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Einnahme von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sogenannte 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-Kapseln 500 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-Kapseln 500 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Verstärkt werden

- die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel (z. B. Cumarinderivate und Heparin)

- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Medikamenten, die Cortison oder cortisonähnliche Substanzen enthalten, oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum
- die Wirkung von bestimmten blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffen)
- die gewünschten und unerwünschten Wirkungen von Methotrexat
- die Blutspiegel von Digoxin, Barbituraten sowie Lithium
- die gewünschten und unerwünschten Wirkungen einer bestimmten Gruppe von Schmerz- und Rheumamitteln (nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika)
- die Wirkung von bestimmten Antibiotika (Sulfonamide und Sulfonamid-Kombinationen [z.B. Sulfamethoxazol/Trimethoprim])
- die Wirkung von Triiodthyronin, einem Medikament gegen Schilddrüsenunterfunktion.

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg vermindern die Wirkungen von

- bestimmten Medikamenten, die eine vermehrte Harnausscheidung bewirken (sogenannte Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika)
- blutdrucksenkenden Arzneimitteln
- harnsäureausscheidenden Gichtmitteln (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon).

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 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-Kapseln 500 mg sollte Alkoholgenuß möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Einnahmевorschriften, da Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg einnehmen?

Alter:	Einzeldosis:
12 bis 14 Jahre Jugendliche und Erwachsene	1 Kapsel 1 bis 2 Kapseln

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

Hinweis:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muß die Dosis vermindert bzw. das Einnahmeintervall verlängert werden.

Wie und wann sollten Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg einnehmen?

Nehmen Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen ein.

Wie lange sollten Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg einnehmen?

Nehmen Sie Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg gegen Schmerzen oder Fieber ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage ein.

6.7 Einnahmefehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg in zu großen Mengen eingenommen wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Schwindel und Ohrenklingen 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 Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Einnahme von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg auftreten?

Häufige Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden wie Magenschmerzen und geringfügige Blutverluste aus dem Magen-Darm-Bereich (Mikroblutungen).

Gelegentlich treten Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle auf.

Selten kommt es zu Magenblutungen und Magengeschwüren sowie, vor allem bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anfälle von Atemnot, Hautreaktionen).

In Einzelfällen wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Verminderung der Blutzuckerwerte (Hypoglykämie) sowie besonders schwere Hautausschläge (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme) beschrieben.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei

hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Bei längerdauernder oder chronischer Einnahme können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen, Sehstörungen oder Somnolenz sowie Blutarmut durch Eisenmangel (Eisenmangelanämie) auftreten.

In seltenen Fällen kann nach längerer Einnahme von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nicht nochmals eingenommen werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion dürfen Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg nicht nochmals eingenommen werden.

Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl, Zeichen einer schweren Magenblutung) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Analgetikum
Antiphlogistikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.

Hinweise:

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 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-Kapseln 500 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

7.4 Gegenanzeigen

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg dürfen nicht angewendet werden

- bei Magen- und Darmgeschwüren
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen Salicylaten
- in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft.

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sollen in der Regel nicht oder nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden

- bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarinderivate, Heparin – mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Therapie)
- bei Asthma bronchiale
- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe
- bei chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft.

Hinweise:

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasendpolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Anwendung von Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma). Sie sollten vor Anwendung den Arzt befragen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber allergisch reagieren.

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 7.12.2 „Reproduktionstoxizität“).

7.5 Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden wie Magenschmerzen, Mikroblutungen.

Gelegentlich treten Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle auf.

Selten kommt es zu Magenblutungen und Magengeschwüren sowie, vor allem bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anfälle von Atemnot, Hautreaktionen).

In Einzelfällen wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Hypoglykämie sowie besonders schwere Hautausschläge (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme) beschrieben.

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen, Sehstörungen oder Somnolenz sowie Eisenmangelanämie können bei längerdauernder oder chronischer Anwendung auftreten.

Zu Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes sowie zur Natrium- und Wasserretention kann es bei Anwendung hoher Dosen und bei entsprechender Disposition kommen.

Hinweise:

Bei häufiger und längerer Anwendung kann es in seltenen Fällen zu Magengeschwüren und zu schweren Magenblutungen kommen. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

In seltenen Fällen kann nach längerer Anwendung von Acetylsalicylsäure eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Schwindel und Ohrenklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Symptome einer Überdosierung sein. In diesen Fällen ist der Arzt zu benachrichtigen.

Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung können die Leberwerte (Transaminasen) ansteigen. Deshalb ist die regelmäßige Kontrolle der Transaminasen, insbesondere bei Kindern, erforderlich.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei

hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

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.

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

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Erhöht werden

- die Wirkung von Antikoagulanzen, z. B. Cumarinderivaten und Heparin
- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikoiden oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum
- die Plasmakonzentration von Digoxin oder Barbituraten sowie Lithium
- die Wirkung und unerwünschten Wirkungen aller nichtsteroidaler Rheumamittel
- die Wirkung von oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen)
- die Wirkung und die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat
- die Wirkung von chemotherapeutisch wirksamen Sulfonamiden inklusive Cotrimoxazol
- die Wirkung von Triiodthyronin.

Vermindert werden die Wirkungen von

- Spironolacton und Canrenoat
- Schleifendiuretika (z. B. Furosemid)
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon)
- Antihypertonika.

Acetylsalicylsäure soll daher nicht zusammen mit einem der o. g. Stoffe angewendet werden, ohne daß der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

Hinweis:

In Fällen, in denen eine Dosierung von mehr als 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag bei Erwachsenen bzw. eine Überschreitung der entsprechenden Dosis bei Kindern vorgesehen ist, ist zu berücksichtigen, daß einige Antacida die erwünschten hohen, kontinuierlichen Salicylat-Blutspiegel beeinträchtigen können.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es wird wie folgt eingenommen:

Alter:	Einzeldosis:
12 bis 14 Jahre Jugendliche und Erwachsene	1 Kapsel 1 bis 2 Kapseln

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

Hinweis:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muß die Dosis vermindert bzw. das Einnahmeintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen.

Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 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 P_{CO_2} -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 Säuren-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, P_{CO_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**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 7.11).

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität:

Acetylsalicylsäure und der Metabolit Salicylsäure wirken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus und auch lokal gewebsschädigend und schleimhautreizend. Schon bei therapeu-

tischer 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.

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.

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 intrakranialen Blutungen kommen. Ein vorzeitiger Verschuß 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 % bis über 70 % (Acetylsalicylsäure) bzw. 66 % bis 98 % (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 Hinweis unter Gegenanzeigen und Reproduktionstoxikologie.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr. 237 Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg	5.2	Art der Anwendung Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.
2	Darreichungsform Tabletten	5.3	Hinweise Apothekenpflichtig. Dicht verschlossen lagern.
3	Eigenschaften und Prüfungen	6	Packungsbellage Nach § 11 AMG, insbesondere:
3.1	Aussehen, Eigenschaften Weiße, nichtüberzogene, ungepufferte Tabletten mit Bruchkerbe, die nur schwach nach Essigsäure riechen dürfen.	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel aus der Gruppe der entzündungshemmenden Substanzen.
3.2	Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4) Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Acetylsalicylsäure aufgelöst sein. Prüfliquidität: 500 ml 0,05 M-Acetatpuffer ¹⁾ Apparatur: Drehkürbchen Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min	6.2	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 eingenommen werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken (s. a. unter „Was ist bei Kindern und älteren Patienten zu berücksichtigen?“). Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes eingenommen werden.
3.3	Prüfung auf Reinheit Salicylsäure: höchstens 0,3 Prozent.	6.3	Gegenanzeigen <i>Wann dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nicht einnehmen?</i> Sie dürfen Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nicht einnehmen bei – bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Acetylsalicylsäure und gegen Salicylate, einer Gruppe von Stoffen, die der Acetylsalicylsäure verwandt sind – Magen- und Darmgeschwüren – krankhaft erhöhter Blutungsneigung. <i>Wann dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?</i> Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen
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 4 beträgt mindestens 1 Jahr.		
4	Behältnisse Behältnisse aus Braunglas oder Verbundpackstoffen als kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.		
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:		
5.1	Zulassungsnummer 1899.98.99		

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 $4,5 \pm 0,05$.

Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie sollten Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle einnehmen bei

- Überempfindlichkeit gegen andere Schmerz-, Entzündungs- oder Rheumamittel oder bei Bestehen anderer Allergien (siehe auch Abschnitt über Vorsichtsmaßnahmen)
- gleichzeitiger Behandlung mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarinderivate, Heparin [mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Behandlung])
- Asthma bronchiale
- chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden
- vorgeschädigter Niere
- schweren Leberfunktionsstörungen.

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 drei 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/Tag) verordnet worden sein, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann eingenommen 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.

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 (sogenannte 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?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Verstärkt werden

- die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel (z. B. Cumarinderivate und Heparin)
- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Medika-

menten, die Cortison oder cortisonähnliche Substanzen enthalten, oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum

- die Wirkung von bestimmten blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffen)
- die gewünschten und unerwünschten Wirkungen von Methotrexat
- die Blutspiegel von Digoxin, Barbituraten sowie Lithium
- die gewünschten und unerwünschten Wirkungen einer bestimmten Gruppe von Schmerz- und Rheumamitteln (nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika)
- die Wirkung von bestimmten Antibiotika (Sulfonamide und Sulfonamid-Kombinationen [z. B. Sulfamethoxazol/Trimethoprim])
- die Wirkung von Triiodthyronin, einem Medikament gegen Schilddrüsenunterfunktion.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg vermindern die Wirkungen von

- bestimmten Medikamenten, die eine vermehrte Harnausscheidung bewirken (sogenannte Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika)
- blutdrucksenkenden Arzneimitteln
- harnsäureausscheidenden Gichtmitteln (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon).

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.

Wieviel und wie oft sollten Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg einnehmen?

Alter:	Einzeldosis:
½ bis 1 Jahr	½ bis 1 Tablette
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 3mal 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 Einnahmeintervall 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 zahnärztlichen 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 (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Schwindel und Ohrenklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Zeichen einer ernsthaften 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 Maßnahmen entscheiden.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg auftreten?

Häufige Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden wie Magenschmerzen und geringfügige Blutverluste aus dem Magen-Darm-Bereich (Mikroblutungen).

Gelegentlich treten Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle auf.

Selten kommt es zu Magenblutungen und Magengeschwüren sowie, vor allem bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anfälle von Atemnot, Hautreaktionen).

In Einzelfällen wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Verminderung der Blutzuckerwerte (Hypoglykämie) sowie besonders schwere Hautausschläge (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme) beschrieben.

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

Bei längerdauernder oder chronischer Einnahme können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen, Sehstörungen oder Somnolenz sowie Blutarmut durch Eisenmangel (Eisenmangelanämie) auftreten.

In seltenen Fällen kann nach längerer Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg nicht nochmals eingenommen werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion **dürfen** Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg **nicht** nochmals eingenommen werden.

Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl, Zeichen einer schweren Magenblutung) ist **sofort** der Arzt zu benachrichtigen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

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.

7.4 Gegenanzeigen

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg dürfen nicht angewendet werden

- bei Magen- und Darmgeschwüren
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen Salicylaten
- in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen in der Regel nicht oder nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden

- bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarinderivate, Heparin - mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Therapie)
- bei Asthma bronchiale
- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe
- bei chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft.

Hinweise:

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasendpolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Anwendung von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma). Sie sollten vor Anwendung den Arzt befragen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber allergisch reagieren.

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 7.12.2 „Reproduktionstoxizität“).

7.5 Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden wie Magenschmerzen, Mikrobildungen.

Gelegentlich treten Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle auf.

Selten kommt es zu Magenblutungen und Magengeschwüren sowie, vor allem bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anfälle von Atemnot, Hautreaktionen).

In Einzelfällen wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Hypoglykämie sowie besonders schwere Hautausschläge (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme) beschrieben.

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen, Sehstörungen oder Somnolenz sowie Eisenmangelanämie können bei längerdauernder oder chronischer Anwendung auftreten.

Zu Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes sowie zur Natrium- und Wasserretention kann es bei Anwendung hoher Dosen und bei entsprechender Disposition kommen.

Hinweise:

Bei häufiger und längerer Anwendung kann es in seltenen Fällen zu Magengeschwüren und zu schweren Magenblutungen kommen. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

In seltenen Fällen kann nach längerer Anwendung von Acetylsalicylsäure eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Schwindel und Ohrenklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Symptome einer Überdosierung sein. In diesen Fällen ist der Arzt zu benachrichtigen.

Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung können die Leberwerte (Transaminasen) ansteigen. Deshalb ist die regelmäßige Kontrolle der Transaminasen, insbesondere bei Kindern, erforderlich.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei

hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

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.

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

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Erhöht werden

- die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel, z. B. Cumarinderivate und Heparin
- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikoiden oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum
- die Plasmakonzentration von Digoxin oder Barbituraten sowie Lithium
- die Wirkung und unerwünschten Wirkungen aller nichtsteroidaler Rheumamittel
- die Wirkung von blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffen)
- die Wirkung und die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat
- die Wirkung von chemotherapeutisch wirksamen Sulfonamiden inklusive Cotrimoxazol
- die Wirkung von Triiodthyronin.

Vermindert werden die Wirkungen von

- Spironolacton und Canrenoat
- Schleifendiuretika (z. B. Furosemid)
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon)
- Antihypertonika.

Acetylsalicylsäure soll daher nicht zusammen mit einem der o. g. Stoffe angewendet werden, ohne daß der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

Hinweis:

In Fällen, in denen eine Dosierung von mehr als 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag bei Erwachsenen bzw. eine Überschreitung der entsprechenden Dosis bei Kindern vorgesehen ist, ist zu berücksichtigen, daß einige Antacida die erwünschten hohen, kontinuierlichen Salicylat-Blutspiegel beeinträchtigen können.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es wird wie folgt eingenommen:

Alter:	Einzel dosis:
½ bis 1 Jahr	½ bis 1 Tablette
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 3mal 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 Einnahmeintervall 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 P_{CO_2} -Wert des Plasmas kann zeitweilig normal sein. Es liegt scheinbar das Bild einer metabolischen Azidose vor. Tatsächlich aber handelt es sich um eine Kombi-

nation 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 µg/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 Säuren-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, P_{CO_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**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 7.11).

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 zeigen sich in Tierstudien nach akutem und chronischem Einsatz hoher Dosen Nierenschäden.

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.

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 intrakranialen 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 abgestillt 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 % bis über 70 % (Acetylsalicylsäure) bzw. 66 % bis 98 % (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 Hinweis unter Gegenanzeigen und Reproduktionstoxikologie.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr. 59 Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg	5.2 Art der Anwendung Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.
2 Darreichungsform Tabletten	5.3 Hinweise Apothekenpflichtig. Dicht verschlossen lagern.
3 Eigenschaften und Prüfungen	6 Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:
3.1 Aussehen, Eigenschaften Weiße, nichtüberzogene, ungepufferte Tabletten mit Bruchkerbe, die nur schwach nach Essigsäure riechen dürfen.	6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel aus der Gruppe der entzündungshemmenden Substanzen.
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-Acetatpuffer ¹⁾ Apparatur: Drehkorbchen Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min	6.2 Anwendungsgebiete – Leichte bis mäßig starke Schmerzen – Fieber. Hinweise: Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sollen jedoch 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 (s. a. unter „Was ist bei Kindern und älteren Patienten zu berücksichtigen?“).
3.3 Prüfung auf Reinheit Salicylsäure: höchstens 0,3 Prozent.	Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes eingenommen werden.
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.	6.3 Gegenanzeigen <i>Wann dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nicht einnehmen?</i> Sie dürfen Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nicht einnehmen bei – bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Acetylsalicylsäure und gegen Salicylate, einer Gruppe von Stoffen, die der Acetylsalicylsäure verwandt sind – Magen- und Darmgeschwüren – krankhaft erhöhter Blutungsneigung.
3.5 Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens 1 Jahr.	<i>Wann dürfen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?</i> Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen
4 Behältnisse Behältnisse aus Braunglas oder Verbundpackstoffen als kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.	
5 Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	
5.1 Zulassungsnummer 1899.99.99	

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 $4,5 \pm 0,05$.

Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie sollten Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle einnehmen bei

- Überempfindlichkeit gegen andere Schmerz-, Entzündungs- oder Rheumamittel oder bei Bestehen anderer Allergien (siehe auch Abschnitt über Vorsichtsmaßnahmen)
- gleichzeitiger Behandlung mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarinderivate, Heparin [mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Behandlung])
- Asthma bronchiale
- chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden
- vorgeschädigter Niere
- schweren Leberfunktionsstörungen.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Wird während einer längeren Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel sollten Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden. In den letzten drei 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 6 Tabletten/Tag, die 3 g Acetylsalicylsäure/Tag entsprechen) verordnet worden sein, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann eingenommen 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.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Einnahme und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasendpolypen) 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 500 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sogenannte 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 500 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 500 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Verstärkt werden

- die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel (z. B. Cumarinderivate und Heparin)

- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Medikamenten, die Cortison oder cortisonähnliche Substanzen enthalten, oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum
- die Wirkung von bestimmten blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffen)
- die gewünschten und unerwünschten Wirkungen von Methotrexat
- die Blutspiegel von Digoxin, Barbituraten sowie Lithium
- die gewünschten und unerwünschten Wirkungen einer bestimmten Gruppe von Schmerz- und Rheumamitteln (nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika)
- die Wirkung von bestimmten Antibiotika (Sulfonamide und Sulfonamid-Kombinationen [z. B. Sulfamethoxazol / Trimethoprim])
- die Wirkung von Triiodthyronin, einem Medikament gegen Schilddrüsenunterfunktion.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg vermindern die Wirkungen von

- bestimmten Medikamenten, die eine vermehrte Harnausscheidung bewirken (sogenannte Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika)
- blutdrucksenkenden Arzneimitteln
- harnsäureausscheidenden Gichtmitteln (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon).

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 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 500 mg sollte Alkoholgenuß möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Einnahmевorschriften, da Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg einnehmen?

Alter:	Einzeldosis:
6 bis 14 Jahre Jugendliche und Erwachsene	½ bis 1 Tablette 1 bis 2 Tabletten

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

Hinweis:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muß die Dosis vermindert bzw. das Einnahmeintervall verlängert werden.

Wie und wann sollten Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg einnehmen?

Nehmen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen ein.

Wie lange sollten Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg einnehmen?

Nehmen Sie Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg gegen Schmerzen oder Fieber ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage ein.

6.7 Einnahmefehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg in zu großen Mengen eingenommen wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Schwindel und Ohrenklingen 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 Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg auftreten?

Häufige Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden wie Magenschmerzen und geringfügige Blutverluste aus dem Magen-Darm-Bereich (Mikroblutungen).

Gelegentlich treten Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle auf.

Selten kommt es zu Magenblutungen und Magengeschwüren sowie, vor allem bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anfälle von Atemnot, Hautreaktionen).

In Einzelfällen wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Verminderung der Blutzuckerwerte (Hypoglykämie) sowie besonders schwere Hautausschläge (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme) beschrieben.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei

hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Bei längerdauernder oder chronischer Einnahme können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen, Sehstörungen oder Somnolenz sowie Blutarmut durch Eisenmangel (Eisenmangelanämie) auftreten.

In seltenen Fällen kann nach längerer Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg nicht nochmals eingenommen werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion **dürften** Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg **nicht** nochmals eingenommen werden.

Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl, Zeichen einer schweren Magenblutung) ist **sofort** der Arzt zu benachrichtigen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Analgetikum
Antiphlogistikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.

Hinweise:

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 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 500 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

7.4 Gegenanzeigen

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg dürfen nicht angewendet werden

- bei Magen- und Darmgeschwüren
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen Salicylaten
- in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sollen in der Regel nicht oder nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden

- bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarinderivate, Heparin - mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Therapie)
- bei Asthma bronchiale
- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe
- bei chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft.

Hinweise:

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasendolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Anwendung von Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma). Sie sollten vor Anwendung den Arzt befragen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber allergisch reagieren.

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 7.12.2 „Reproduktionstoxizität“).

7.5 Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden wie Magenschmerzen, Mikroblutungen.

Gelegentlich treten Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle auf.

Selten kommt es zu Magenblutungen und Magengeschwüren sowie, vor allem bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anfälle von Atemnot, Hautreaktionen).

In Einzelfällen wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Hypoglykämie sowie besonders schwere Hautausschläge (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme) beschrieben.

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen, Sehstörungen oder Somnolenz sowie Eisenmangelanämie können bei längerdauernder oder chronischer Anwendung auftreten.

Zu Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes sowie zur Natrium- und Wasserretention kann es bei Anwendung hoher Dosen und bei entsprechender Disposition kommen.

Hinweise:

Bei häufiger und längerer Anwendung kann es in seltenen Fällen zu Magengeschwüren und zu schweren Magenblutungen kommen. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

In seltenen Fällen kann nach längerer Anwendung von Acetylsalicylsäure eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Schwindel und Ohrenklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Symptome einer Überdosierung sein. In diesen Fällen ist der Arzt zu benachrichtigen.

Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung können die Leberwerte (Transaminasen) ansteigen. Deshalb ist die regelmäßige Kontrolle der Transaminasen, insbesondere bei Kindern, erforderlich.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei

hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

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.

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

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Erhöht werden

- die Wirkung Antikoagulanzen, z. B. Coumarinderivate und Heparin
- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikoiden oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum
- die Plasmakonzentration von Digoxin oder Barbituraten sowie Lithium
- die Wirkung und unerwünschten Wirkungen aller nichtsteroidaler Rheumamittel
- die Wirkung von oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen)
- die Wirkung und die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat
- die Wirkung von chemotherapeutisch wirksamen Sulfonamiden inklusive Cotrimoxazol
- die Wirkung von Triiodthyronin.

Vermindert werden die Wirkungen von

- Spironolacton und Canrenoat
- Schleifendiuretika (z. B. Furosemid)
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon)
- Antihypertonika.

Acetylsalicylsäure soll daher nicht zusammen mit einem der o.g. Stoffe angewendet werden, ohne daß der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

Hinweis:

In Fällen, in denen eine Dosierung von mehr als 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag bei Erwachsenen bzw. eine Überschreitung der entsprechenden Dosis bei Kindern vorgesehen ist, ist zu berücksichtigen, daß einige Antacida die erwünschten hohen, kontinuierlichen Salicylat-Blutspiegel beeinträchtigen können.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es wird wie folgt eingenommen:

Alter:	Einzel-dosis:
6 bis 14 Jahre	½ bis 1 Tablette
Jugendliche und Erwachsene	1 bis 2 Tabletten

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

Hinweis:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muß die Dosis vermindert bzw. das Einnahmeintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 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 P_{CO_2} -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 Säuren-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, P_{CO_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**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 7.11).

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.

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.

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 gestei- gerte 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 % bis über 70 % (Acetylsalicylsäure) bzw. 66 % bis 98 % (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 Hinweis unter Gegenanzeigen und Reproduktionstoxikologie.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr. 62 Anis

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Anis	6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:
2	Darreichungsform Tee	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel / Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl im Anis nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 0,2 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.	6.2	Anwendungsgebiete Verdauungsbeschwerden, besonders mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich; Katarrhe der Luftwege.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüllt mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.3	Gegenanzeigen Allergie gegen Anis und Anethol.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5.1	Zulassungsnummer 8099.99.99	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: ½ Teelöffel voll (ca. 1,5 g) kurz vor Gebrauch zerstoßener Anis oder die zerkleinerte entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche anhalten oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.7	Nebenwirkungen Gelegentlich allergische Reaktionen der Haut, der Atemwege und des Magen-Darm-Traktes.
		6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 64 Arnikablüten

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels Arnikablüten	6.2 Anwendungsgebiete Zur äußerlichen Anwendung bei Verletzungs- und Unfallfolgen, z. B. bei Blutergüssen, Verstauchungen, Prellungen, Quetschungen, Ödemen infolge eines Knochenbruchs, bei rheumatischen Muskel- und Gelenksbeschwerden. Furunkulose und Entzündungen als Folge von Insektenstichen. Oberflächliche Venenentzündungen.
2 Darreichungsform Tee	6.3 Gegenanzeigen Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Korbblütlern, wie z. B. Arnika, Kamille, Ringelblumen, Schafgarbe.
3 Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4 Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, werden mehrmals täglich mit einem Aufguß Umschläge bereitet. Der Aufguß wird wie folgt hergestellt: Etwa 4 Teelöffel voll (ca. 2 g) Arnikablüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 100 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5 Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6 Nebenwirkungen Längere Anwendung an geschädigter Haut, z. B. bei Verletzungen oder Unterschenkelgeschwüren, ruft häufig Hautentzündungen mit Schwellungen und/oder Bläschenbildung hervor. Ferner können bei längerer Anwendung Ekzeme auftreten. Bei hoher Konzentration im Aufguß sind auch primär toxisch bedingte Hautreaktionen mit Bläschenbildung bis zum Absterben von Gewebeteilen möglich.
5.1 Zulassungsnummer 8199.99.99	6.7 Hinweise Nicht zur innerlichen Anwendung. Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.2 Art der Anwendung Für Umschläge nach Bereitung eines Aufgusses.	
5.3 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	
6 Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	
6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel bei Muskel- und Nervenschmerzen / Mittel gegen Krampfaderbeschwerden / Mittel bei örtlichen Entzündungen.	

Lfd. Nr. 43 Baldrianwurzel

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Baldrianwurzel	6.2	Anwendungsgebiete Unruhezustände, nervös bedingte Einschlafstörungen.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird ein- bis mehrmals täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken oder einmal täglich ein Vollbad genommen: 1 Teelöffel voll (ca. 2,5 g) Baldrianwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:		
5.1	Zulassungsnummer 6199.99.99		Zur äußerlichen Anwendung werden 100 g Baldrianwurzel für ein Vollbad eingesetzt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses und zur Bereitung von Bädern.	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Beruhigungsmittel.		

Lfd. Nr. 71 Birkenblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels Birkenblätter	6.3 Gegenanzeigen Keine bekannt.
2 Darreichungsform Tee	Hinweis: Bei Wasseransammlungen (Ödemen) infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.
3 Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4 Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Eßlöffel voll (ca. 2 g) Birkenblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben. Auf zusätzliche reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.
5 Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6 Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1 Zulassungsnummer 8399.99.99	6.7 Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.2 Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	
6 Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	
6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel bei Harnwegserkrankungen.	
6.2 Anwendungsgebiete Zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und bei Nierengriß; zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Beschwerden.	

Lfd. Nr. 75 Chinarinde

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Chinarinde	6.3	Gegenanzeigen Schwangerschaft; Überempfindlichkeit gegen Cinchona-Alkaloide wie Chinin und Chinidin.
2	Darreichungsform Tee	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Bei gleichzeitiger Gabe von blutgerinnungshemmenden Mitteln erfolgt eine Wirkungsverstärkung.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 1- bis 3mal täglich zur Appetitanregung jeweils ca. 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten, bei Verdauungsbeschwerden nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: Etwa 1/2 Teelöffel voll (ca. 0,8 g) Chinarinde oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.7	Nebenwirkungen Gelegentlich können nach Einnahme von chininhaltigen Arzneimitteln Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautallergien oder Fieber auftreten. In seltenen Fällen ist eine erhöhte Blutungsneigung durch Verminderung der Blutplättchen zu beobachten (Thrombozytopenie). In diesen Fällen ist sofort ein Arzt aufzusuchen. Hinweis: Eine Sensibilisierung gegen Chinin oder Chinidin ist möglich.
5.1	Zulassungsnummer 1459.99.99	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.		
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbellage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.		
6.2	Anwendungsgebiete Appetitlosigkeit; Verdauungsbeschwerden wie Blähungen und Völlegefühl.		

Lfd. Nr. 86 Eibischwurzel

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Eibischwurzel	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
2	Darreichungsform Tee	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen - Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.		Hinweis: Die Resorption anderer, gleichzeitig eingenommener Arzneimittel kann verzögert werden.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüllt mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Kalt-auszuges getrunken: Ein knapper Teelöffel voll (ca. 2 g) Eibischwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit kaltem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, unter öfterem Umrühren 1 bis 2 Stunden stehengelassen, kurz zum Sieden erhitzt und gleich wieder abgekühlt und dann gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:		
5.1	Zulassungsnummer 8899.99.99		
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Kaltauszuges.		
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
6	Packungsbellage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
6.2	Anwendungsgebiete Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum und damit verbundener trockener Reizhusten. Leichte Entzündung der Magenschleimhaut.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 88 Enzianwurzel

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Enzianwurzel	6.2	Anwendungsgebiete Appetitlosigkeit; Verdauungsbeschwerden wie Blähungen und Völlegefühl.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 4mal täglich zur Appetitanregung jeweils ca. 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten, bei Verdauungsbeschwerden nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: Etwa ein knapper 1/2 Teelöffel voll (ca. 1 g) Enzianwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche anhalten oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 9199.99.99	6.7	Nebenwirkungen Gelegentlich können bei bitterstoffempfindlichen Personen nach Anwendung von Enzian-Teeaufgüssen Kopfschmerzen ausgelöst werden.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.		

Lfd. Nr. 90 Eucalyptusblätter

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Eucalyptusblätter	6.2	Anwendungsgebiete Erkältungskrankheiten der Luftwege.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Entzündliche Erkrankungen im Magen-Darm-Bereich sowie der Gallenwege; schwere Lebererkrankungen. Nicht bei Kindern unter 2 Jahren anwenden.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl in Eucalyptusblättern nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 0,2 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.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt. Hinweis: Das in den Eucalyptusblättern enthaltene ätherische Öl bewirkt eine Anregung des fremdstoffabbauenden Enzymsystems der Leber. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann deshalb abgeschwächt und/oder verkürzt werden.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1,8 g) Eucalyptusblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 9299.99.99	6.7	Nebenwirkungen In seltenen Fällen können nach Einnahme von Zubereitungen aus Eucalyptusblättern Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auftreten.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.		

Lfd. Nr. 49 Eucalyptusöl

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Eucalyptusöl	6.3	Gegenanzeigen Innerliche Anwendung: entzündliche Erkrankungen im Magen-Darm-Bereich und im Bereich der Gallenwege, schwere Lebererkrankungen Äußerliche Anwendung: bei Säuglingen und Kleinkindern sollte Eucalyptusöl nicht im Bereich des Gesichts, speziell der Nase, aufgetragen werden.
2	Darreichungsform Ätherisches Öl	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Eucalyptusöl bewirkt eine Anregung des fremdstoffabbauenden Enzymsystems in der Leber. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann deshalb abgeschwächt und/oder verkürzt werden.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, werden 3mal täglich 2 bis 4 Tropfen Eucalyptusöl auf Zucker oder in einem Glas warmem Wasser eingenommen. Zur Inhalation werden 3 bis 4 Tropfen Eucalyptusöl in heißes Wasser gegeben. Bei äußerlicher Anwendung gegen Erkältungskrankheiten der Luftwege werden einige Tropfen Eucalyptusöl auf Brust- und Rückenhaut verrieben. Bei Anwendung gegen rheumatische Beschwerden werden einige Tropfen auf den betroffenen Hautpartien verrieben.
4	Behältnisse Braunglasflaschen mit Verschlußkappen und Konusdichtungen aus Polyethylen und Senkrechttropfern aus Polyethylen oder Polypropylen.	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.7	Nebenwirkungen In seltenen Fällen können nach Einnahme von Eucalyptusöl Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auftreten.
5.1	Zulassungsnummer 6599.99.99	6.8	Hinweis Vor Licht geschützt und dicht verschlossen aufbewahren.
5.2	Art der Anwendung Zum Einnehmen, Inhalieren und zum Auftragen auf die Haut.		
5.3	Hinweis Vor Licht geschützt und dicht verschlossen lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliche Einreibung bei Muskel- und Nervenschmerzen / Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.		
6.2	Anwendungsgebiete Innerliche und äußerliche Anwendung bei: Erkältungskrankheiten der oberen Luftwege Äußerliche Anwendung bei: rheumatischen Beschwerden.		

Lfd. Nr. 93 Bitterer Fenchel

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Bitterer Fenchel	6.2	Anwendungsgebiete Verdauungsbeschwerden wie leichte, krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, Völlegefühl und Blähungen. Katarrhe der oberen Luftwege.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 1 Jahr.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 2,5 g) kurz vor Gebrauch zerstoßener bitterer Fenchel oder die zerkleinerte entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann der Teeaufguß auch zum Verdünnen von Milch oder Breinahrung verwendet werden.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 5199.99.99	6.7	Nebenwirkungen In Einzelfällen allergische Reaktionen der Haut und der Atemwege.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel / Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.		

Lfd. Nr. 94 Flohsamen

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Flohsamen		den, nach rektal-analen operativen Eingriffen, in der Schwangerschaft, bei Reizdarm.
2	Darreichungsform Körner	6.3	Gegenanzeigen Krankhafte Verengungen der Speiseröhre und im Magen-Darm-Trakt. Drohender oder bestehender Darmverschluß. Schwer einstellbarer Diabetes mellitus. In seltenen Fällen können speziell bei Verwendung von pulverisierter Droge allergische Reaktionen auftreten.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Die Resorption von gleichzeitig eingenommenen Medikamenten kann verzögert werden. Hinweis: Bei insulinpflichtigen Diabetikern kann eine Reduzierung der Insulindosis erforderlich sein.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich 1 Teelöffel voll (ca. 5 g) Flohsamen nach Vorquellen mit etwas Wasser (ca. 100 ml) unter Nachtrinken von 1 bis 2 Glas Wasser eingenommen. Hinweis: Es sollte ein Abstand von einer halben bis einer Stunde nach der Einnahme von Arzneimitteln eingehalten werden.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Nebenwirkungen In Einzelfällen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.
5.1	Zulassungsnummer 1509.99.99	6.7	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.2	Art der Anwendung Zum Einnehmen.		
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Abführmittel mit Quellstoffen.		
6.2	Anwendungsgebiete Zur Behandlung von Stuhlverstopfung. Bildung von weichem Stuhl, wenn eine erleichterte Darmentleerung erwünscht ist, z. B. bei Einrissen in der Afterschleimhaut, Hämorrhoi-		

Lfd. Nr. 97 Frauenmantelkraut

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Frauenmantelkraut	6.2	Anwendungsgebiete Unspezifische leichte Durchfallerkrankungen.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt. Die Behandlung von Durchfällen bei Säuglingen und Kleinkindern ist in jedem Fall nur nach Rücksprache mit einem Arzt vorzunehmen.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 5mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 2 Teelöffel voll (ca. 2 g) Frauenmantelkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei Durchfällen, die länger als 2 Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Temperaturerhöhung einhergehen, ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.
5.1	Zulassungsnummer 9499.99.99	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.		

Lfd. Nr. 111 Indische Flohsamen

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Indische Flohsamen		Unterstützende Therapie bei Durchfällen unterschiedlicher Ursache sowie bei Reizdarm.
2	Darreichungsform Körner	6.3	Gegenanzeigen Krankhafte Verengungen der Speiseröhre und im Magen-Darm-Trakt. Drohender oder bestehender Darmverschluß, Schwer einstellbarer Diabetes mellitus.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Die Resorption von gleichzeitig eingenommenen Medikamenten kann verzögert werden. Hinweis: Bei insulinpflichtigen Diabetikern kann eine Reduzierung der Insulindosis erforderlich sein.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüllt mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich 1 Teelöffel voll (ca. 5 g) Indische Flohsamen nach Vorquellen mit etwas Wasser (ca. 100 ml) unter Nachtrinken von 1 bis 2 Glas Wasser eingenommen. Hinweis: Es sollte ein Abstand von einer halben bis einer Stunde nach der Einnahme von Arzneimitteln eingehalten werden.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei Durchfällen, die länger als 2 Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Temperaturerhöhung einhergehen, ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.
5.1	Zulassungsnummer 1549.99.99	6.7	Nebenwirkungen In Einzelfällen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.
5.2	Art der Anwendung Zum Einnehmen.		In seltenen Fällen können speziell bei Verwendung von pulverisierter Droge allergische Reaktionen auftreten.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Abführmittel mit Quellstoffen		
6.2	Anwendungsgebiete Zur Behandlung von Stuhlverstopfung; Bildung von weichem Stuhl, wenn eine erleichterte Darmentleerung erwünscht ist, z. B. bei Einrissen in der Afterschleimhaut, Hämorrhoiden, nach rektal-analen operativen Eingriffen und in der Schwangerschaft.		

Lfd. Nr. 112 Isländisches Moos

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Isländisches Moos	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
2	Darreichungsform Tee	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird für die Behandlung von Schleimhautreizungen 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1,3 g) Isländisches Moos oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüllt mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .		Soweit nicht anders verordnet, wird zur Appetitanregung 3- bis 4mal täglich 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Kaltauszuges getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1,3 g) Isländisches Moos oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit kaltem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, unter öfterem Umrühren 1 bis 2 Stunden stehengelassen, kurz zum Sieden erhitzt und dann gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 1049.99.99	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses oder Kaltauszuges.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen / Magen-Darm-Mittel.		
6.2	Anwendungsgebiete Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum und damit verbundener trockener Reizhusten; Appetitlosigkeit.		

Lfd. Nr. 17 Kamillenblüten

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Kamillenblüten	schließlich der Mundhöhle und des Zahnfleisches
2	Darreichungsform Tee	– entzündlichen Erkrankungen und Reizzuständen der Luftwege (Inhalationen) – Erkrankungen im Anal- und Genitalbereich (Bäder, Spülungen).
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl in Kamillenblüten nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 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.	6.3 Gegenanzeigen Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Korbblütlern, wie z.B. Arnika, Kamille, Ringelblumen, Schafgarbe.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüllt mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird bei Erkrankungen im Magen-Darm-Bereich 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt frisch bereiteten Teeaufgusses zwischen den Mahlzeiten getrunken: 1 gehäufte Eßlöffel voll (ca. 3 g) Kamillenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, zugedeckt und nach etwa 5 bis 10 Minuten gegeben; gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 7999.99.99	Zum Gurgeln, Spülen, Inhalieren und zur Bereitung von Umschlägen wird ein Aufguß in der angegebenen Menge oder dem benötigten Vielfachen wie folgt hergestellt:
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken, Gurgeln, Spülen, Inhalieren und für Umschläge nach Bereitung eines Teeaufgusses. Zur Bereitung von Bädern.	3 bis 10 g Kamillenblüten werden mit 100 ml siedendem Wasser übergossen, zugedeckt und nach etwa 5 bis 10 Minuten durch ein Teesieb gegeben.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	Als Badezusatz werden 50 g Kamillenblüten auf 10 l Wasser eingesetzt. Hinweis:
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	Der Aufguß darf nicht im Bereich des Auges angewendet werden.
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel / Mittel bei örtlichen Entzündungen.	6.6 Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
6.2	Anwendungsgebiete Innerliche Anwendung bei – Krämpfen und entzündlichen Erkrankungen im Magen-Darm-Bereich. Äußerliche Anwendung bei – Haut- und Schleimhautentzündungen sowie bakteriellen Hauterkrankungen ein-	6.7 Nebenwirkungen Keine bekannt.
		6.8 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 118 Koriander

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Koriander	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Appetitlosigkeit; Verdauungsbeschwerden mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Völlegefühl, Blähungen.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl im Koriander nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 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.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3mal täglich zur Appetitanregung jeweils ca. eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, bei Verdauungsbeschwerden nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: Etwa 1/2 Teelöffel voll (ca. 1,2 g) kurz vor Gebrauch zerstoßener Koriander oder die zerkleinerte entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 1079.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbellage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 120 Kümmel

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Kümmel	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Verdauungsbeschwerden mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Völlegefühl, Blähungen.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl im Kümmel nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 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.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 1- bis 3mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: Etwa 1/2 Teelöffel voll (ca. 1,8 g) kurz vor Gebrauch zerstoßener Kümmel oder die zerkleinerte entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 1109.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbellage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 19 Leinsamen

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Leinsamen

2 Darreichungsform

Körner

3 Eigenschaften und Prüfungen**3.1 Zusätzliche Qualitätsprüfung**

Cadmium: höchstens 0,3 mg/kg Leinsamen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 2 Jahre.

4 BehältnisseGeklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².**5 Kennzeichnung**

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1099.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen, zum Einnehmen nach Bereitung eines Schleimes, zur Bereitung von Breiumschlägen.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Quellmittel zur Stuhlregulierung/pflanzliches Mittel bei Verdauungsbeschwerden/pflanzliches Mittel zur äußerlichen Wundbehandlung.

6.2 Anwendungsgebiete

Innerliche Anwendung bei:

Stuhlverstopfung, durch Abführmittelmisbrauch geschädigtem Dickdarm, Reizdarm, Entzündung von Darmdivertikeln;

In Form einer Schleimzubereitung bei Entzündung der Magenschleimhaut und des Darmes.

Äußerliche Anwendung:

In Form eines Breiumschlages bei lokalen Entzündungen.

Hinweis:

Für die innerliche Anwendung:

Bei anhaltender Verstopfung und Stuhlunregelmäßigkeiten sowie bei anhaltenden unklaren oder neu auftretenden Beschwerden im Magen-Darm-Bereich ist eine ärztliche Abklärung erforderlich.

Für die äußerliche Anwendung:

Bei starker Rötung der Wundränder, nässenden Wunden oder Eiterungen sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen*Wann dürfen Sie Leinsamen nicht einnehmen?*

Sie dürfen Leinsamen nicht einnehmen bei drohendem oder bestehendem Darmverschluß (Ileus), bei Verengungen der Speiseröhre und im Magen-Darm-Bereich, bei akut entzündlichen Darmerkrankungen und Erkrankungen der Speiseröhre und des Mageneingangs.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Da Angaben zur Dosierung bei Kindern unter 6 Jahren nicht vorliegen, sollten Kinder unter 6 Jahren Leinsamen bei Verstopfung nicht einnehmen.

Zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Entzündungen des Magen-Darm-Trakts bei Kindern liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Es soll deshalb bei Kindern unter 12 Jahren bei diesen Erkrankungen nicht angewendet werden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Wenn das Arzneimittel ohne genügend Flüssigkeit eingenommen wird, kann es vorzeitig quellen und dadurch Rachenraum oder Speiseröhre verstopfen und so zum Erstickten führen. Das Präparat darf nicht bei Schluckbeschwerden eingenommen werden. Treten nach der Einnahme Brustschmerzen, Erbrechen oder Beschwerden beim Schlucken oder Atmen auf, sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wie bei allen schleimstoffhaltigen Arznei- und Nahrungsmitteln ist eine behinderte Aufnahme von anderen Arzneistoffen (z. B. Eisen-, Lithium-Präparate) aus dem Magen-Darm-Kanal möglich. Es sollte daher ein Abstand von einer halben bis einer Stunde vor und nach der Einnahme von Arzneimitteln eingehalten werden.

Quellmittel und Arzneimittel gegen Durchfall, die die natürliche Darmbewegung hemmen (z. B. Opiumtinktur, Loperamidhydrochlorid, Diphenoxylat, Diphenoxin) dürfen nicht gleichzeitig verabreicht werden, da ein Darmverschluss auftreten kann.

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Verstopfung 2- bis 3mal täglich ein 1 Eßlöffel voll (ca. 10 g) unzerkleinerter Leinsamen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Kinder von 6 bis 12 Jahren nehmen die Hälfte der Erwachsenenendosierung.

Bei Entzündungen des Magen-Darm-Trakts wird 2- bis 3mal täglich ein aus einem Eßlöffel voll zerkleinertem oder unzerkleinertem Leinsamen und 150 ml Flüssigkeit bereiteter Schleim eingenommen.

Es ist von Vorteil, ein weiteres Glas Flüssigkeit nachzutrinken. Während der Therapie mit Leinsamen ist für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, täglich 1,5 bis 2 Liter, zu sorgen. Auch sollte ein Abstand von einer halben bis einer Stunde zur Einnahme von Arzneimitteln eingehalten werden.

Soweit nicht anders verordnet, werden für die äußerliche Anwendung 30 bis 50 g Leinsamenmehl für die Bereitung eines feucht-heißen Breiumschlages eingesetzt.

6.7 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Dosierungsanleitung, d. h. vor allem bei Beachtung, daß eine genügende Menge an Flüssigkeit aufgenommen wird (ca. 1:10), sind Nebenwirkungen nicht bekannt.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

6.8 Hinweise

100 g Leinsamen entsprechen einem Nährwert von ca. 1968 kJ (470 kcal), der jedoch bei Einnahme von unzerkleinertem Leinsamen nicht erreicht wird.

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 124 Lindenblüten**1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Lindenblüten

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

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

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1129.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

6.2 Anwendungsgebiete

Erkältungskrankheiten und damit verbundener Husten.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 1- bis 2mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1,8 g) Lindenblüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
		6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 134 Mariendistelfrüchte

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Mariendistelfrüchte	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Verdauungsbeschwerden, besonders bei funktionellen Störungen des ableitenden Gallensystems.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 3,5 g) Mariendistelfrüchte oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 1589.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbellage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 135 Melissenblätter

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Melissenblätter	6.2	Anwendungsgebiete Nervös bedingte Einschlafstörungen; funktionelle Magen-Darm-Beschwerden.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 1 Jahr.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 bis 3 Teelöffel voll (ca. 1,5 bis 4,5 g) Melissenblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 1149.99.99	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Beruhigungsmittel/Magen-Darm-Mittel.		

Lfd. Nr. 141 Orthosiphonblätter

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Orthosiphonblätter	6.2	Anwendungsgebiete Zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und bei Nierengriß.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt. Hinweis: Bei Wasseransammlungen (Ödemen) infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 2 Teelöffel voll (ca. 2 g) Orthosiphonblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben. Hinweis: Auf zusätzliche reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 1159.99.99	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel bei Harnwegserkrankungen.		

Lfd. Nr. 142 Paracetamol-Kapseln 500 mg

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Paracetamol-Kapseln 500 mg	5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:
2	Darreichungsform Kapseln	5.1	Zulassungsnummer 3599.99.99
3	Eigenschaften und Prüfungen	5.2	Art der Anwendung Zum Einnehmen. Hinweis: Paracetamol-Kapseln 500 mg sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis eingenommen werden.
3.1	Aussehen, Eigenschaften Hartgelatine-Steckkapseln, an deren Außenseite kein Pulver anhaften darf.	5.3	Hinweise Apothekenpflichtig. Dicht verschlossen und vor Licht geschützt lagern.
3.2	Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4) Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Paracetamol aufgelöst sein. Prüfliquidität: 900 ml Wasser Apparatur: Blattprüfer Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min Zeitdauer: 45 min Bestimmungsmethode: UV-Vis-Spektroskopie (AB.V.6.19) Die Absorption der filtrierten und – wenn erforderlich – mit der Prüfliquidität in geeigneter Weise verdünnten Untersuchungslösung wird im Maximum bei etwa 249 nm gegen die Prüfliquidität als Kompensationsliquidität gemessen. Die Berechnung der Menge des gelösten Wirkstoffs erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung bekannten Gehalts eines als Standard geeigneten Paracetamols.	6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:
3.3	Prüfung auf Reinheit 4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent 4'-Chloracetanilid: höchstens 0,005 Prozent	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel.
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.	6.2	Anwendungsgebiete – Leichte bis mäßig starke Schmerzen – Fieber. Hinweis: Paracetamol-Kapseln 500 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes eingenommen werden.
3.5	Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens 1 Jahr.	6.3	Gegenanzeigen <i>Wann dürfen Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg nicht einnehmen?</i> Sie dürfen Paracetamol-Kapseln 500 mg nicht einnehmen bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. <i>Wann dürfen Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?</i> Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn
4	Behältnisse Behältnisse aus Braunglas oder Verbundpackstoffen als kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.		

diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie sollten Paracetamol-Kapseln 500 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle einnehmen bei

- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)
- vorgeschädigter Niere
- angeborenem vermehrtem Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit).

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Paracetamol-Kapseln 500 mg sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Sie sollten Paracetamol-Kapseln 500 mg während der Schwangerschaft 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.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Paracetamol-Kapseln 500 mg sind nicht geeignet für Kinder unter 10 Jahren. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft, Tabletten oder Zäpfchen zur Verfügung.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

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 Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nieren-

versagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Paracetamol-Kapseln 500 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu beschleunigtem Arzneimittelabbau in der Leber führen (Enzyminduktion), wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (Arzneimittel gegen Krampfanfälle des Gehirns [u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin]) sowie Rifampicin (einem Tuberkulosemittel), können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt bei Alkoholmißbrauch.

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten (Arzneimittel zur Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes) sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol-Kapseln 500 mg bei Patienten, die mit blutgerinnungshemmenden Mitteln (oralen Antikoagulantien) behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) verstärkt. Paracetamol-Kapseln 500 mg sollen daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT eingenommen werden.

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

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

Welche Genußmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg sollte Alkoholgenuß möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Paracetamol-Kapseln 500 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Kapseln 500 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg einnehmen?

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
bis 40 kg	10 bis 12 Jahre	1 Kaps.	4 Kaps.
über 40 kg	älter als 12 Jahre	1 bis 2 Kaps.	max. 8 Kaps.

Die Einnahme kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3 bis 4 mal pro Tag.

Hinweis:

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei angeborenem vermehrten Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit) müssen Paracetamol-Kapseln 500 mg in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Menge eingenommen werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg einnehmen?

Nehmen Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit ein. Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg einnehmen?

Nehmen Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage ein.

6.7 Einnahmefehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Kapseln 500 mg in zu großen Mengen eingenommen wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Kapseln 500 mg können anfangs (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Schläfrigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl auftreten. Trotz Besserung des subjektiven Allgemeinbefin-

dens am 2. Tag kann es zu einer fortschreitenden Schädigung der Leber kommen bis hin zum Leberkoma am 3. Tag.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Paracetamol-Kapseln 500 mg ist daher **sofort** ein Arzt zu benachrichtigen. Dieser sollte, je nachdem wie lange die Einnahme zurückliegt, folgende Maßnahmen ergreifen:

- Innerhalb der ersten sechs Stunden kann eine Giftentfernung durch herbeigeführtes Erbrechen oder Magenspülung sinnvoll sein
- die intravenöse Gabe von Gegenmitteln, wie z. B. Cysteamin oder N-Acetylcystein, sollte möglichst in den ersten acht Stunden nach einer Vergiftung erfolgen, um die zellschädigenden Stoffwechselprodukte von Paracetamol zu neutralisieren
- eine Blutwäsche (Dialyse) kann die Konzentration von Paracetamol im Blut senken.

Die weiteren Möglichkeiten zur Behandlung einer Vergiftung mit Paracetamol-Kapseln 500 mg richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Kapseln 500 mg eingenommen oder die Einnahme vergessen haben?

Nehmen Sie beim nächsten Mal nicht etwa die doppelte Menge ein, sondern führen Sie die Einnahme, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg keine Besonderheiten zu beachten.

Bei plötzlicher Beendigung der Anwendung (Absetzen) nach längerem nicht bestimmungsgemäßem, hochdosiertem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Folgen des Absetzens klingen innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin sollten keine Schmerzmittel eingenommen werden. Auch danach soll eine erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Einnahme von Paracetamol-Kapseln 500 mg auftreten?

Selten kann es zu Hautrötungen, sehr selten zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen (allergisches Exanthem) kommen.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (allergische Thrombozytopenie oder

Leukopenie, in Einzelfällen eine Agranulozytose oder Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei empfindlichen Personen eine Verkrampfung der Muskulatur der Luftwege (Bronchialmuskulatur) mit Atemnot ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Paracetamol-Kapseln 500 mg nicht nochmals eingenommen werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion **dürfen** Paracetamol-Kapseln 500 mg **nicht** nochmals eingenommen werden, und es ist sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Anilinderivat.

Analgetikum
Antipyretikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.

Für Kinder ab 10 Jahren, Jugendliche und Erwachsene.

7.4 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Paracetamol.

Das Arzneimittel sollte nur mit besonderer Vorsicht (d.h. mit einem verlängerten Dosis-

intervall oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden bei

- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)
- Nierenfunktionsstörungen
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit).

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Paracetamol-Kapseln 500 mg sollten während der Schwangerschaft nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. (Siehe auch Ziffer 7.13 „Sonstige Hinweise“.)

7.5 Nebenwirkungen

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

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose, Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei prädisponierten Personen ein Bronchospasmus ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, wie z. B. Propanthelin, können die Aufnahme und der Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung von Paracet-

amol bei Patienten, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

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

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierungsanleitung

Paracetamol-Kapseln 500 mg werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.

Die Gabe kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3- bis 4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
bis 40 kg	10 bis 12 Jahre	1 Kaps.	4 Kaps.
über 40 kg	älter als 12 Jahre	1 bis 2 Kaps.	max. 8 Kaps.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muß die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Paracetamol-Kapseln 500 mg sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Paracetamolhaltige Arzneimittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis eingenommen werden.

Bei längerem hochdosierten, 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 hochdosierten, 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 nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Einnahme überhöhter Dosen von Paracetamol kann zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24 bis 48 Stunden führen. Es können sich Leberfunktionsstörungen durch Leberzellnekrosen bis hin zum Leberkoma – auch mit tödlichem Ausgang – entwickeln. Unabhängig davon sind auch Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Als Symptome einer Paracetamol-Intoxikation können auftreten:

in der 1. Phase Übelkeit, Erbrechen,
(1. Tag) Schwitzen, Somnolenz und
allgemeines Krankheitsgefühl

in der 2. Phase Besserung des subjektiven
(2. Tag) Befindens, jedoch leichte Leibs-
schmerzen, Lebervergröße-
rung, Transaminasen- und
Bilirubinanstieg, verlängerte
Thromboplastinzeit, Rückgang
der Urinausscheidung

in der 3. Phase hohe Transaminasenwerte,
(3. Tag) Ikterus, Gerinnungsstörungen,
Hypoglykämie, Übergang ins
Leberkoma.

(Siehe auch Ziffer 7.12.2 „Akute Toxizität“.)

Therapie:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist innerhalb der ersten 6 Stunden eine Magenspülung und in den ersten 8 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll.

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.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. 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.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Für den Menschen ist bekannt, daß die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200 bis 300 µg/ml nach 4 Stunden, 100 bis 150 µg/ml nach 8 Stunden, 50 bis 80 µg/ml nach 12 Stunden und 30 bis 45 µg/ml nach 15 Stunden zu Leberschäden mit tödlichem Verlauf ins Leberkoma führen kann. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Chronische Toxizität:

Im Tierversuch zur Prüfung der subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden, und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden. Fälle von reversibler chronisch-aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben.

Deutlich leberschädigende Wirkungen können bei einer längerfristigen Anwendung von erhöhten oralen Tagesdosen (um 6 g Paracetamol) über z. B. 3 Wochen auch bei fehlender Vorschädigung der Leber, wie z. B. bei Nichtalkoholikern, auftreten. Klinisch-epidemiologische Daten belegen den begründeten Verdacht, daß in der Zusammenschau – trotz methodischer Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien – die langfristige Einnahme von Analgetika zu einer Nephropathie mit Papillennekrosen und interstitieller Nephritis sowie sekundärer Pyelonephritis führen kann. Nach Elimination von Phenacetin ist trotz zunehmenden Verbrauchs paracetamolhaltiger

Schmerzmittel der durch eine Analgetika-Nephropathie bedingte Anteil der Dialyse-Patienten in verschiedenen Ländern (Schweden, Kanada, Neuseeland, Australien) gesunken. Das nephrotoxische Risiko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Obwohl zur Zeit kein begründeter Verdacht besteht, daß Paracetamol unter therapeutischer Anwendung genotoxisch (erbgutverändernd) wirkt, bestehen diesbezüglich Anhaltspunkte, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Für die nachgewiesenen genotoxischen Wirkungen von Paracetamol gibt es plausible Hinweise auf einen Schwellenwert. In weiteren Untersuchungen sollen diese Hinweise verfolgt werden und abschließend geklärt werden, inwieweit der Schwellenwert bei therapeutischer Anwendung paracetamolhaltiger Arzneimittel unterschritten wird.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

Reproduktionstoxizität:

Paracetamol passiert die Placenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen. (Siehe auch Ziffer 7.13 „Sonstige Hinweise“.)

7.12.3 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit ist dosisabhängig und variiert zwischen 70 und 90 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden in Abhängigkeit von der Rezeptur der Kapseln nach 0,5 bis 1,5 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen. Nach hepatischer Metabolisierung (Konjugation mit Glukuronsäure zu ca. 55 %, mit Schwefelsäure zu ca. 35 % sowie mit Cystein und Mercaptursäure) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 4 % des aufgenommenen Paracetamols verlassen den Körper in unveränderter Form. In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxilierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5 bis 2,5 Stunden. Binnen 24 Stunden erfolgt im allgemeinen eine vollständige Ausscheidung.

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.
- 7.13 Sonstige Hinweise
- Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
- Aus Untersuchungen an 923 Mutter-Kind-Paaren haben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol während der ersten drei bis vier Monate der Schwangerschaft und dem Auftreten von Fehlbildungen ergeben.
- Dennoch sollte Paracetamol während der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Paracetamol sollte nicht über längere Zeit, in hoher Dosierung oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.
- Paracetamol geht in die Muttermilch über. Bei einer einmaligen Dosis von 650 mg ist in der Milch eine Durchschnittskonzentration von 11 µg/ml gemessen worden. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.
- 7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise
- Dicht verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 147 Paracetamol-Tabletten 500 mg

- | | |
|--|---|
| <p>1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels</p> <p>Paracetamol-Tabletten 500 mg</p> <p>2 Darreichungsform</p> <p>Tabletten</p> <p>3 Eigenschaften und Prüfungen</p> <p>3.1 Aussehen, Eigenschaften</p> <p>Weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchkerbe.</p> <p>3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)</p> <p>Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Paracetamol aufgelöst sein.</p> <p>Prüfbarkeit: 900 ml Phosphat-Pufferlösung pH 5,8¹⁾</p> <p>Apparatur: Blattrührer</p> <p>Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min</p> <p>Zeitdauer: 30 min</p> <p>Bestimmungsmethode: UV-Vis-Spektroskopie (AB.V.6.19)</p> <p>Die Absorption der filtrierten und – wenn erforderlich – mit der Prüfbarkeit in geeigneter Weise verdünnten Untersuchungslösung wird im Maximum bei etwa 249 nm gegen die Prüfbarkeit als Kompensationsflüssigkeit gemessen. Die Berechnung der Menge des gelösten Wirkstoffs erfolgt mit Hilfe einer Re-</p> | <p>ferenzlösung bekannten Gehalts eines als Standard geeigneten Paracetamols.</p> <p>3.3 Prüfung auf Reinheit</p> <p>4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent</p> <p>4'-Chloracetanilid: höchstens 0,005 Prozent</p> <p>3.4 Gehalt</p> <p>Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Paracetamol.</p> <p>Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.</p> <p>3.5 Haltbarkeit</p> <p>Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens 1 Jahr.</p> <p>4 Behältnisse</p> <p>Behältnisse aus Braunglas oder Verbundpackstoffen als kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.</p> <p>5 Kennzeichnung</p> <p>Nach § 10 AMG, insbesondere:</p> <p>5.1 Zulassungsnummer</p> <p>3599.99.98</p> <p>5.2 Art der Anwendung</p> <p>Zum Einnehmen.</p> |
|--|---|

¹⁾ 6,805 g Kaliumdihydrogenphosphat R und 36 ml 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung werden in Wasser zu 1000 ml gelöst. Der pH-Wert des Puffers beträgt 5,8.

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.

Dicht verschlossen und vor Licht geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel.

6.2 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber.

Hinweis:

Paracetamol-Tabletten 500 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes eingenommen werden.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg nicht einnehmen?

Sie dürfen Paracetamol-Tabletten 500 mg nicht einnehmen bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?

Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Tabletten 500 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.

Sie sollten Paracetamol-Tabletten 500 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle einnehmen bei

- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)
- vorgeschädigter Niere
- angeborenem vermehrtem Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit).

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Paracetamol-Tabletten 500 mg sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Sie sollten Paracetamol-Tabletten 500 mg während der Schwangerschaft 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.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Paracetamol-Tabletten 500 mg sind nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft oder Zäpfchen zur Verfügung.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

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 Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Paracetamol-Tabletten 500 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu beschleunigtem Arzneimittelabbau in der Leber führen (Enzyminduktion), wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (Arzneimittel gegen Krampfanfälle des Gehirns [u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin]) sowie Rifampicin (einem Tu-

berkulosemittel), können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt bei Alkoholmißbrauch.

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten (Arzneimittel zur Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes) sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol-Tabletten 500 mg bei Patienten, die mit blutgerinnungshemmenden Mitteln (oralen Antikoagulantien) behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) verstärkt. Paracetamol-Tabletten 500 mg sollen daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT eingenommen werden.

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

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

Welche Genußmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg sollte Alkoholgenuß möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Paracetamol-Tabletten 500 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Tabletten 500 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg einnehmen?

Körpermasse	Alter	Einzel-dosis	Tagesdosis
22 bis 30 kg	6 bis 9 Jahre	½ bis 1 Tabl.	3 Tabl.
bis 40 kg	10 bis 12 Jahre	1 Tabl.	4 Tabl.
über 40 kg	älter als 12 Jahre	1 bis 2 Tabl.	max. 8 Tabl.

Die Einnahme kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3 bis 4 mal pro Tag.

Hinweis:

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei angeborenem vermehrten Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit) müssen Paracetamol-Tabletten 500 mg in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Menge eingenommen werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg einnehmen?

Nehmen Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit ein. Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg einnehmen?

Nehmen Sie Paracetamol-Tabletten 500 mg ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage ein.

6.7 Einnahmefehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Tabletten 500 mg in zu großen Mengen eingenommen wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Tabletten 500 mg können anfangs (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Schläfrigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl auftreten. Trotz Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens am 2. Tag kann es zu einer fortschreitenden Schädigung der Leber kommen bis hin zum Leberkoma am 3. Tag.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Paracetamol-Tabletten 500 mg ist daher **sofort** ein Arzt zu benachrichtigen. Dieser sollte, je nachdem wie lange die Einnahme zurückliegt, folgende Maßnahmen ergreifen:

- Innerhalb der ersten sechs Stunden kann eine Gifentfernung durch herbeigeführtes Erbrechen oder Magenspülung sinnvoll sein
- die intravenöse Gabe von Gegenmitteln, wie z. B. Cysteamin oder N-Acetylcystein, sollte möglichst in den ersten acht Stunden nach einer Vergiftung erfolgen, um die zellschädigenden Stoffwechselprodukte von Paracetamol zu neutralisieren
- eine Blutwäsche (Dialyse) kann die Konzentration von Paracetamol im Blut senken.

Die weiteren Möglichkeiten zur Behandlung einer Vergiftung mit Paracetamol-Tabletten 500 mg richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Tabletten 500 mg eingenommen oder die Einnahme vergessen haben?

Nehmen Sie beim nächsten Mal nicht etwa die doppelte Menge ein, sondern führen Sie die Einnahme, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg keine Besonderheiten zu beachten.

Bei plötzlicher Beendigung der Anwendung (Absetzen) nach längerem nicht bestimmungsgemäßem, hochdosiertem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Folgen des Absetzens klingen innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin sollten keine Schmerzmittel eingenommen werden. Auch danach soll eine erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Einnahme von Paracetamol-Tabletten 500 mg auftreten?

Selten kann es zu Hautrötungen, sehr selten zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen (allergisches Exanthem) kommen.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (allergische Thrombozytopenie oder Leukopenie, in Einzelfällen eine Agranulozytose oder Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei empfindlichen Personen eine Verkrampfung der Muskulatur der Luftwege (Bronchialmuskulatur) mit Atemnot ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Paracetamol-Tabletten 500 mg nicht nochmals eingenommen werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion **dürfen** Paracetamol-Tabletten 500 mg **nicht** nochmals eingenommen werden, und es ist sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Anilinderivat.

Analgetikum
Antipyretikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.

Für Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene.

7.4 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei

– bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Paracetamol.

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

– Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)

– Nierenfunktionsstörungen

– Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit).

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Paracetamol-Tabletten sollten während der Schwangerschaft nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. (Siehe auch Ziffer 7.13 „Sonstige Hinweise“.)

7.5 Nebenwirkungen

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

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose, Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei prädisponierten Personen ein Bronchospasmus ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, wie z. B. Propanthelin, können die Aufnahme und der Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

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

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

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierungsanleitung

Paracetamol-Tabletten 500 mg werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.

Die Gabe kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3- bis 4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
22 bis 30 kg	6 bis 9 Jahre	½ bis 1 Tabl.	3 Tabl.
bis 40 kg	bis 12 Jahre	1 Tabl.	4 Tabl.
über 40 kg	älter als 12 Jahre	1 bis 2 Tabl.	max. 8 Tabl.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muß die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Paracetamol-Tabletten 500 mg sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Paracetamolhaltige Arzneimittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis eingenommen werden.

Bei längerem hochdosierten, 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 hochdosierten, 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 nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Einnahme überhöhter Dosen von Paracetamol kann zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24 bis 48 Stunden führen. Es können sich Leberfunktionsstörungen durch Leberzellnekrosen bis hin zum Leberkoma – auch mit tödlichem Ausgang – entwickeln. Unabhängig davon sind auch Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Als Symptome einer Paracetamol-Intoxikation können auftreten:

in der 1. Phase (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwinden, Somnolenz und allgemeines Krankheitsgefühl

in der 2. Phase (2. Tag) Besserung des subjektiven Befindens, jedoch leichte Leibschmerzen, Lebervergrößerung, Transaminasen- und Bilirubinanstieg, verlängerte Thromboplastinzeit, Rückgang der Urinausscheidung

in der 3. Phase (3. Tag) hohe Transaminasenwerte, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, Übergang ins Leberkoma.

(Siehe auch Ziffer 7.12.2 „Akute Toxizität“.)

Therapie:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist innerhalb der ersten 6 Stunden eine Magenspülung und in den ersten 8 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll.

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.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. 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.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Für den Menschen ist bekannt, daß die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200 bis 300 µg/ml nach 4 Stunden, 100 bis 150 µg/ml nach 8 Stunden, 50 bis 80 µg/ml nach 12 Stunden und 30 bis 45 µg/ml nach 15 Stunden zu Le-

berschäden mit tödlichem Verlauf ins Leberkoma führen kann. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Chronische Toxizität:

Im Tierversuch zur Prüfung der subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden, und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden. Fälle von reversibler chronisch-aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben.

Deutlich leberschädigende Wirkungen können bei einer längerfristigen Anwendung von erhöhten oralen Tagesdosen (um 6 g Paracetamol) über z. B. 3 Wochen auch bei fehlender Vorschädigung der Leber, wie z. B. bei Nichtalkoholikern, auftreten. Klinisch-epidemiologische Daten belegen den begründeten Verdacht, daß in der Zusammenschau – trotz methodischer Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien – die langfristige Einnahme von Analgetika zu einer Nephropathie mit Papillennekrosen und interstitieller Nephritis sowie sekundärer Pyelonephritis führen kann. Nach Elimination von Phenacetin ist trotz zunehmenden Verbrauchs paracetamolhaltiger Schmerzmittel der durch eine Analgetika-Nephropathie bedingte Anteil der Dialyse-Patienten in verschiedenen Ländern (Schweden, Kanada, Neuseeland, Australien) gesunken. Das nephrotoxische Risiko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Obwohl zur Zeit kein begründeter Verdacht besteht, daß Paracetamol unter therapeutischer Anwendung genotoxisch (erbgutverändernd) wirkt, bestehen diesbezüglich Anhaltspunkte, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Für die nachgewiesenen genotoxischen Wirkungen von Paracetamol gibt es plausible Hinweise auf einen Schwellenwert. In weiteren Untersuchungen sollen diese Hinweise verfolgt werden und abschließend geklärt werden, inwieweit der Schwellenwert

bei therapeutischer Anwendung paracetamolhaltiger Arzneimittel unterschritten wird.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

Reproduktionstoxizität:

Paracetamol passiert die Placenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen. (Siehe auch Ziffer 7.13 „Sonstige Hinweise“.)

7.12.3 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit ist dosisabhängig und variiert zwischen 70 und 90 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden in Abhängigkeit von der Rezeptur der Tabletten nach 0,5 bis 1,5 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen. Nach hepatischer Metabolisierung (Konjugation mit Glukuronsäure zu ca. 55 %, mit Schwefelsäure zu ca. 35 % sowie mit Cystein und Mercaptursäure) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 4 % des aufgenommenen Paracetamols verlassen den Körper in unveränderter Form. In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxilierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5 bis 2,5 Stunden. Binnen 24 Stunden erfolgt im allgemeinen eine vollständige Ausscheidung.

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.

7.13 Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Aus Untersuchungen an 923 Mutter-Kind-Paaren haben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol während der ersten drei bis vier Monate der Schwangerschaft und dem Auftreten von Fehlbildungen ergeben.

Dennoch sollte Paracetamol während der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Paracetamol sollte nicht über längere Zeit, in hoher Dosierung oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Bei einer einmaligen Dosis von 650 mg ist in der Milch eine Durchschnittskonzentration von 11 µg/ml gemessen worden. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 143 Paracetamol-Zäpfchen 125 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg

2 Darreichungsform

Zäpfchen

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen von einheitlicher Struktur an der Oberfläche und im Längsschnitt.

3.2 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Zäpfchen deklarierten Menge Paracetamol.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.

3.3 Haltbarkeit

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

4 Behältnisse

Zäpfchen einzeln in Aluminiumfolie verpackt oder in Streifenpackungen eingesiegelt.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

3599.98.97

5.2 Art der Anwendung

Zum Einführen in den Darm.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel.

6.2 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber.

Hinweis:

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes angewendet werden.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg nicht anwenden?

Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 125 mg nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg nur unter bestimmten 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 Paracetamol-Zäpfchen 125 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle anwenden bei

- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)

- vorgeschädigter Niere

- angeborenem vermehrtem Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit).

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 125 mg während der Schwangerschaft nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln anwenden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

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 Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu beschleunigtem Arzneimittelabbau in der Leber führen (Enzyminduktion), wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepi-

leptika (Arzneimittel gegen Krampfanfälle des Gehirns [u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin]) sowie Rifampicin (einem Tuberkulosemittel), können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt bei Alkoholmißbrauch.

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten (Arzneimittel zur Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes) sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg bei Patienten, die mit blutgerinnungshemmenden Mitteln (oralen Antikoagulantien) behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) verstärkt. Paracetamol-Zäpfchen 125 mg sollen daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

Welche Genußmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg sollte Alkoholgenuß möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Paracetamol-Zäpfchen 125 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Zäpfchen 125 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg anwenden?

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
bis 7 kg	bis ½ Jahr	1 Zäpfchen	3 Zäpfchen
bis 10 kg	bis 1 Jahr	1 Zäpfchen	4 Zäpfchen

Die Anwendung kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3 bis 4 mal pro Tag.

Hinweis:

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei angeborenem vermehrten Bilirubin-

Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit) müssen Paracetamol-Zäpfchen 125 mg in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Menge angewendet werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg anwenden?

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. das Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in heißes Wasser tauchen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg anwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage an.

6.7 Anwendungsfehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Zäpfchen 125 mg in zu großen Mengen angewendet wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 125 mg können anfangs (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Schläfrigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl auftreten. Trotz Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens am 2. Tag kann es zu einer fortschreitenden Schädigung der Leber kommen bis hin zum Leberkoma am 3. Tag.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 125 mg ist daher sofort ein Arzt zu benachrichtigen. Dieser sollte, je nachdem wie lange die Anwendung zurückliegt, folgende Maßnahmen ergreifen:

- Die intravenöse Gabe von Gegenmitteln, wie z. B. Cysteamin oder N-Acetylcystein, sollte möglichst in den ersten acht Stunden nach einer Vergiftung erfolgen, um die zellschädigenden Stoffwechselprodukte von Paracetamol zu neutralisieren
- eine Blutwäsche (Dialyse) kann die Konzentration von Paracetamol im Blut senken.

Die weiteren Möglichkeiten zur Behandlung einer Vergiftung mit Paracetamol-Zäpfchen 125 mg richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zu wenig Paracetamol-Zäpfchen 125 mg angewendet oder die Anwendung vergessen haben?

Wenden Sie beim nächsten Mal nicht etwa die doppelte Menge an, sondern führen Sie die Anwendung, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg keine Besonderheiten zu beachten.

Bei plötzlicher Beendigung der Anwendung (Absetzen) nach längerem nicht bestimmungsgemäßem, hochdosiertem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Folgen des Absetzens klingen innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin sollten keine Schmerzmittel angewendet werden. Auch danach soll eine erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 125 mg auftreten?

Selten kann es zu Hautrötungen, sehr selten zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen (allergisches Exanthem) kommen.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (allergische Thrombozytopenie oder Leukopenie, in Einzelfällen eine Agranulozytose oder Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei empfindlichen Personen eine Verkrampfung der Muskulatur der Luftwege (Bronchialmuskulatur) mit Atemnot ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Paracetamol-Zäpfchen 125 mg nicht nochmals angewendet werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion **dürfen** Paracetamol-Zäpfchen 125 mg **nicht** nochmals angewendet werden, und es ist sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Anilinderivat.
Analgetikum
Antipyretikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.
Für Säuglinge.

7.4 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei

– bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Paracetamol.

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

– Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)

– Nierenfunktionsstörungen

– Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)

– Neugeborenen.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Paracetamol sollte nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe auch 7.13 „Sonstige Hinweise“).

7.5 Nebenwirkungen

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

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose, Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei prädisponierten Personen ein Bronchospasmus ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

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

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

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.

Die Gabe kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3- bis 4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
bis 7 kg	bis ½ Jahr	1 Zäpfchen	3 Zäpfchen
bis 10 kg	bis 1 Jahr	1 Zäpfchen	4 Zäpfchen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muß die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer 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 heißes Wasser tauchen.

Paracetamolhaltige Arzneimittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

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

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosierten, 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 Wiederaufnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Anwendung überhöhter Dosen von Paracetamol kann zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24 bis 48 Stunden führen. Es können sich Leberfunktionsstörungen durch Leberzellnekrosen bis hin zum Leberkoma – auch mit tödlichem Ausgang – entwickeln. Unabhängig davon sind auch Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Als Symptome einer Paracetamol-Intoxikation können auftreten:

in der 1. Phase (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Somnolenz und allgemeines Krankheitsgefühl

in der 2. Phase (2. Tag) Besserung des subjektiven Befindens, jedoch leichte Leibschmerzen, Lebervergrößerung, Transaminasen- und Bilirubinanstieg, verlängerte Thromboplastinzeit, Rückgang der Urinausscheidung

in der 3. Phase (3. Tag) hohe Transaminasenwerte, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, Übergang ins Leberkoma.

(Siehe auch Ziffer 7.12.2 „Akute Toxizität“.)

Therapie:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 8 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll.

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.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. 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.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Für den Menschen ist bekannt, daß die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200 bis 300 µg/ml nach 4 Stunden, 100 bis 150 µg/ml nach 8 Stunden, 50 bis 80 µg/ml nach 12 Stunden und 30 bis 45 µg/ml nach 15 Stunden zu Leberzellschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen kann. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Chronische Toxizität:

Im Tierversuch zur Prüfung der subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden, und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen.

Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen angewendet werden. Fälle von reversibler chronisch-aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben. Orale Tagesdosen mit deutlich leberschädigender Wirkung liegen bei Nichtalkoholikern im Bereich von 5,8 g Paracetamol, wobei Intoxikationssymptome bereits 3 Wochen nach Einnahme auftreten können.

Klinisch-epidemiologische Daten belegen den begründeten Verdacht, daß in der Zusammenschau – trotz methodischer Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien – die langfristige Einnahme von Analgetika zu einer Nephropathie mit Papillennekrosen und interstitieller Nephritis sowie sekundärer Pyelonephritis führen kann. Nach Elimination von Phenacetin ist trotz zunehmenden Verbrauchs paracetamolhaltiger Schmerzmittel der durch eine Analgetika-Nephropathie bedingte Anteil der Dialyse-Patienten in verschiedenen Ländern (Schweden, Kanada, Neuseeland, Australien) gesunken. Das nephrotoxische Risiko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential:

Obwohl zur Zeit kein begründeter Verdacht besteht, daß Paracetamol unter therapeutischer Anwendung genotoxisch (erbgutverändernd) wirkt, bestehen diesbezüglich Anhaltspunkte, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Für die nachgewiesenen genotoxischen Wirkungen von Paracetamol gibt es plausible Hinweise auf einen Schwellenwert. In weiteren Untersuchungen sollen diese Hinweise verfolgt werden und abschließend geklärt werden, inwieweit der Schwellenwert bei therapeutischer Anwendung paracetamolhaltiger Arzneimittel unterschritten wird.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

Reproduktionstoxizität:

Paracetamol passiert die Placenta. Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen. (Siehe auch Ziffer 7.13 „Sonstige Hinweise“.)

7.12.3 Pharmakokinetik

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen. Nach hepatischer Metabolisierung (Konjugation mit Glukuronsäure zu ca. 55 %, mit Schwefelsäure zu ca. 35 % sowie mit Cystein und Mercaptursäure) werden die phar-

makologisch unwirksamen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 4 % des aufgenommenen Paracetamols verlassen den Körper in unveränderter Form. In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxilierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5 bis 2,5 Stunden. Binnen 24 Stunden erfolgt im allgemeinen eine vollständige Ausscheidung.

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.

7.13 Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Aus Untersuchungen an 923 Mutter-Kind-Paaren haben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung

von Paracetamol während der ersten drei bis vier Monate der Schwangerschaft und dem Auftreten von Fehlbildungen ergeben.

Dennoch sollte Paracetamol während der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Paracetamol sollte nicht über längere Zeit, in hoher Dosierung oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Bei einer einmaligen Dosis von 650 mg ist in der Milch eine Durchschnittskonzentration von 11 µg/ml gemessen worden. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

Lfd. Nr. 144 Paracetamol-Zäpfchen 250 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg

2 Darreichungsform

Zäpfchen

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen von einheitlicher Struktur an der Oberfläche und im Längsschnitt.

3.2 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Zäpfchen deklarierten Menge Paracetamol.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.

3.3 Haltbarkeit

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

4 Behältnisse

Zäpfchen einzeln in Aluminiumfolie verpackt oder in Streifenpackungen eingesiegelt.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

3599.97.97

5.2 Art der Anwendung

Zum Einführen in den Darm.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel.

6.2 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber.

Hinweis:

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes angewendet werden.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg nicht anwenden?

Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 250 mg nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg nur unter bestimmten 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 Paracetamol-Zäpfchen 250 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle anwenden bei

- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)
- vorgeschädigter Niere
- angeborenem vermehrtem Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit).

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 250 mg während der Schwangerschaft nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln anwenden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Be-

handlung normalerweise nicht erforderlich sein.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

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 Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu beschleunigtem Arzneimittelabbau in der Leber führen (Enzyminduktion), wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (Arzneimittel gegen Krampfanfälle des Gehirns [u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin]) sowie Rifampicin (einem Tuberkulosemittel), können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt bei Alkoholmißbrauch.

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten (Arzneimittel zur Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes) sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg bei Patienten, die mit blutgerinnungshemmenden Mitteln (oralen Antikoagulantien) behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von

Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) verstärkt. Paracetamol-Zäpfchen 250 mg sollen daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

Welche Genußmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg sollte Alkoholgenuß möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Paracetamol-Zäpfchen 250 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Zäpfchen 250 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg anwenden?

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
10 bis 15 kg	1 bis 3 Jahre	1 Zäpfchen	3 Zäpfchen
bis 22 kg	bis 6 Jahre	1 Zäpfchen	4 Zäpfchen

Die Anwendung kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3 bis 4 mal pro Tag.

Hinweis:

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei angeborenem vermehrten Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit) müssen Paracetamol-Zäpfchen 250 mg in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Menge angewendet werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg anwenden?

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. das Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in heißes Wasser tauchen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg anwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage an.

6.7 Anwendungsfehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Zäpfchen 250 mg in zu großen Mengen angewendet wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 250 mg können anfangs (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Schläfrigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl auftreten. Trotz Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens am 2. Tag kann es zu einer fortschreitenden Schädigung der Leber kommen bis hin zum Leberkoma am 3. Tag.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 250 mg ist daher **sofort** ein Arzt zu benachrichtigen. Dieser sollte, je nachdem wie lange die Anwendung zurückliegt, folgende Maßnahmen ergreifen:

- Die intravenöse Gabe von Gegenmitteln, wie z. B. Cysteamin oder N-Acetylcystein, sollte möglichst in den ersten acht Stunden nach einer Vergiftung erfolgen, um die zellschädigenden Stoffwechselprodukte von Paracetamol zu neutralisieren
- eine Blutwäsche (Dialyse) kann die Konzentration von Paracetamol im Blut senken.

Die weiteren Möglichkeiten zur Behandlung einer Vergiftung mit Paracetamol-Zäpfchen 250 mg richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Zäpfchen 250 mg angewendet oder die Anwendung vergessen haben?

Wenden Sie beim nächsten Mal nicht etwa die doppelte Menge an, sondern führen Sie die Anwendung, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg keine Besonderheiten zu beachten.

Bei plötzlicher Beendigung der Anwendung (Absetzen) nach längerem nicht bestimmungsgemäßem, hochdosiertem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Folgen des Absetzens klingen innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin sollten keine Schmerzmittel angewendet werden. Auch danach soll eine erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 250 mg auftreten?

Selten kann es zu Hautrötungen, sehr selten zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen (allergisches Exanthem) kommen.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (allergische Thrombozytopenie oder Leukopenie, in Einzelfällen eine Agranulozytose oder Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei empfindlichen Personen eine Verkrampfung der Muskulatur der Luftwege (Bronchialmuskulatur) mit Atemnot ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Paracetamol-Zäpfchen 250 mg nicht nochmals angewendet werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion **dürfen** Paracetamol-Zäpfchen 250 mg **nicht** nochmals angewendet werden, und es ist sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus
Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Anilinderivat.

Analgetikum
Antipyretikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.

Für Kinder im Alter von 1 bis 6 Jahren.

7.4 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei

– bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Paracetamol.

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

– Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)

– Nierenfunktionsstörungen

– Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit).

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Paracetamol sollte nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe auch 7.13 „Sonstige Hinweise“).

7.5 Nebenwirkungen

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

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose, Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei prädisponierten Personen ein Bronchospasmus ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

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

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

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.

Die Gabe kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3- bis 4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
10 bis 15 kg	1 bis 3 Jahre	1 Zäpfchen	3 Zäpfchen
bis 22 kg	bis 6 Jahre	1 Zäpfchen	4 Zäpfchen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muß die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer 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 heißes Wasser tauchen.

Paracetamolhaltige Arzneimittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

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

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Ner-

vosität und vegetative Symptome auftreten. Die Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiederverwendung von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei Anwendung überhöhter Dosen von Paracetamol kann es zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24 bis 48 Stunden führen. Es können sich Leberfunktionsstörungen durch Leberzellnekrosen bis hin zum Leberkoma – auch mit tödlichem Ausgang – entwickeln. Unabhängig davon sind auch Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Als Symptome einer Paracetamol-Intoxikation können auftreten:

in der 1. Phase (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Somnolenz und allgemeines Krankheitsgefühl

in der 2. Phase (2. Tag) Besserung des subjektiven Befindens, jedoch leichte Leibschmerzen, Lebervergrößerung, Transaminasen- und Bilirubinanstieg, verlängerte Thromboplastinzeit, Rückgang der Urinausscheidung

in der 3. Phase (3. Tag) hohe Transaminasenwerte, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, Übergang ins Leberkoma.

(Siehe auch Ziffer 7.12.2 „Akute Toxizität“.)

Therapie:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 8 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll.

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.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht

eindeutig geklärt. 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.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Für den Menschen ist bekannt, daß die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200 bis 300 µg/ml nach 4 Stunden, 100 bis 150 µg/ml nach 8 Stunden, 50 bis 80 µg/ml nach 12 Stunden und 30 bis 45 µg/ml nach 15 Stunden zu Leberzellschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen kann. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Chronische Toxizität:

Im Tierversuch zur Prüfung der subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden, und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen angewendet werden. Fälle von reversibler chronisch-aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben. Orale Tagesdosen mit deutlich leberschädigender Wirkung liegen bei Nichtalkoholikern im Bereich von 5,8 g Paracetamol, wobei Intoxikationssymptome bereits 3 Wochen nach Einnahme auftreten können.

Klinisch-epidemiologische Daten belegen den begründeten Verdacht, daß in der Zusammenschau – trotz methodischer Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien – die langfristige Einnahme von Analgetika zu einer Nephropathie mit Papillennekrosen und interstitieller Nephritis sowie sekundärer Pyelonephritis führen kann. Nach Elimination von Phenacetin ist trotz zunehmenden Verbrauchs paracetamolhaltiger Schmerzmittel der durch eine Analgetika-Nephropathie bedingte Anteil der Dialyse-Patienten in verschiedenen Ländern (Schweden, Kanada, Neuseeland, Australien) gesunken. Das nephrotoxische Ri-

siko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Obwohl zur Zeit kein begründeter Verdacht besteht, daß Paracetamol unter therapeutischer Anwendung genotoxisch (erbgutverändernd) wirkt, bestehen diesbezüglich Anhaltspunkte, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Für die nachgewiesenen genotoxischen Wirkungen von Paracetamol gibt es plausible Hinweise auf einen Schwellenwert. In weiteren Untersuchungen sollen diese Hinweise verfolgt werden und abschließend geklärt werden, inwieweit der Schwellenwert bei therapeutischer Anwendung paracetamolhaltiger Arzneimittel unterschritten wird.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

Reproduktionstoxizität:

Paracetamol passiert die Placenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen. (Siehe auch Ziffer 7.13 „Sonstige Hinweise“.)

7.12.3 Pharmakokinetik

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen. Nach hepatischer Metabolisierung (Konjugation mit Glukuronsäure zu ca. 55 %, mit Schwefelsäure zu ca. 35 % sowie mit Cystein und Mercaptursäure) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 4 % des aufgenommenen Paracetamols verlassen den Körper in unveränderter Form. In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxylierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5 bis 2,5 Stunden. Binnen 24 Stunden erfolgt im allgemeinen eine vollständige Ausscheidung.

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.

7.13 Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Aus Untersuchungen an 923 Mutter-Kind-Paaren haben sich keine Hinweise auf einen

Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol während der ersten drei bis vier Monate der Schwangerschaft und dem Auftreten von Fehlbildungen ergeben.

Dennoch sollte Paracetamol während der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Paracetamol sollte nicht über längere Zeit, in hoher Dosierung oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Bei einer einmaligen Dosis von 650 mg ist in der Milch eine Durchschnittskonzentration von 11 µg/ml gemessen worden. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

Lfd. Nr. 145 Paracetamol-Zäpfchen 500 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg

2 Darreichungsform

Zäpfchen

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen von einheitlicher Struktur an der Oberfläche und im Längsschnitt.

3.2 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Zäpfchen deklarierten Menge Paracetamol.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.

3.3 Haltbarkeit

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

4 Behältnisse

Zäpfchen einzeln in Aluminiumfolie verpackt oder in Streifenpackungen eingesiegelt.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

3599.99.97

5.2 Art der Anwendung

Zum Einführen in den Darm.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel.

6.2 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber.

Hinweis:

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes angewendet werden.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg nicht anwenden?

Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 500 mg nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonde-

rer Vorsicht anwenden dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 500 mg nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle anwenden bei

- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)
- vorgeschädigter Niere
- angeborenem vermehrtem Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit).

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 500 mg während der Schwangerschaft nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln anwenden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

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 Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu beschleunigtem Arzneimittelabbau in der Leber führen (Enzyminduktion), wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (Arzneimittel gegen Krampfanfälle des Gehirns [u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin]) sowie Rifampicin (einem Tuberkulosemittel), können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt bei Alkoholmißbrauch.

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten (Arzneimittel zur Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes) sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg bei Patienten, die mit blutgerinnungshemmenden Mitteln (oralen Antikoagulantien) behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) verstärkt. Paracetamol-Zäpfchen 500 mg sollen daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

Welche Genußmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg sollte Alkoholgenuß möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Paracetamol-Zäpfchen 500 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Zäpfchen 500 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg anwenden?

Körpermasse	Alter	Einzel-dosis	Tagesdosis
22 bis 30 kg	6 bis 9 Jahre	1 Zäpfchen	2 bis 3 Zäpfchen
bis 40 kg	10 bis 12 Jahre	1 Zäpfchen	3 Zäpfchen
über 40 kg	älter als 12 Jahre	1 bis 2 Zäpfchen	max. 8 Zäpfchen

Die Anwendung kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3 bis 4 mal pro Tag.

Hinweis:

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei angeborenem vermehrten Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit) müssen Paracetamol-Zäpfchen 500 mg in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Menge angewendet werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg anwenden?

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. das Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in heißes Wasser tauchen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg anwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage an.

6.7 Anwendungsfehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Zäpfchen 500 mg in zu großen Mengen angewendet wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 500 mg können anfangs (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Schläfrigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl auftreten. Trotz Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens am 2. Tag kann es zu einer fortschreitenden Schädigung der Leber kommen bis hin zum Leberkoma am 3. Tag.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 500 mg ist daher sofort ein Arzt zu benachrichtigen. Dieser sollte, je nachdem wie lange die Anwendung zurückliegt, folgende Maßnahmen ergreifen:

- Die intravenöse Gabe von Gegenmitteln, wie z. B. Cysteamin oder N-Acetylcystein, sollte möglichst in den ersten acht Stunden nach einer Vergiftung erfolgen, um die zell-

schädigenden Stoffwechselprodukte von Paracetamol zu neutralisieren

- eine Blutwäsche (Dialyse) kann die Konzentration von Paracetamol im Blut senken.

Die weiteren Möglichkeiten zur Behandlung einer Vergiftung mit Paracetamol-Zäpfchen 500 mg richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Zäpfchen 500 mg angewendet oder die Anwendung vergessen haben?

Wenden Sie beim nächsten Mal nicht etwa die doppelte Menge an, sondern führen Sie die Anwendung, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg keine Besonderheiten zu beachten.

Bei plötzlicher Beendigung der Anwendung (Absetzen) nach längerem nicht bestimmungsgemäßem, hochdosiertem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Folgen des Absetzens klingen innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin sollten keine Schmerzmittel angewendet werden. Auch danach soll eine erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 500 mg auftreten?

Selten kann es zu Hautrötungen, sehr selten zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen (allergisches Exanthem) kommen.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (allergische Thrombozytopenie oder Leukopenie, in Einzelfällen eine Agranulozytose oder Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei empfindlichen Personen eine Verkrampfung der Muskulatur der Luftwege (Bronchialmuskulatur) mit Atemnot ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Paracetamol-Zäpfchen 500 mg nicht nochmals angewendet werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion **dürfen** Paracetamol-Zäpfchen 500 mg **nicht** nochmals angewendet werden, und es ist sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus
Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Anilinderivat.
Analgetikum
Antipyretikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.
Für Kinder ab 6 Jahren.

7.4 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei

– bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Paracetamol.

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

– Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)

– Nierenfunktionsstörungen

– Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit).

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Paracetamol sollte nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe auch 7.13 „Sonstige Hinweise“).

7.5 Nebenwirkungen

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

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose, Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei prädisponierten Personen ein Bronchospasmus ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

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

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

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis. Die Gabe kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3- bis 4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
22 bis 30 kg	6 bis 9 Jahre	1 Zäpfchen	2 bis 3 Zäpfchen
bis 40 kg	10 bis 12 Jahre	1 Zäpfchen	3 Zäpfchen
über 40 kg	älter als 12 Jahre	1 bis 2 Zäpfchen	max. 8 Zäpfchen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muß die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer 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 heißes Wasser tauchen.

Paracetamolhaltige Arzneimittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

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

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosierten, 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 Wiederverwendung von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei Anwendung überhöhter Dosen von Paracetamol kann es zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24 bis 48 Stunden führen. Es können sich Leberfunktionsstörungen durch Leberzellnekrosen bis hin zum Leberkoma – auch mit tödlichem Ausgang – entwickeln. Unabhängig davon sind auch Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Als Symptome einer Paracetamol-Intoxikation können auftreten:

in der 1. Phase (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwinden, Somnolenz und allgemeines Krankheitsgefühl

in der 2. Phase (2. Tag) Besserung des subjektiven Befindens, jedoch leichte Leibschmerzen, Lebervergrößerung, Transaminasen- und Bilirubinanstieg, verlängerte Thromboplastinzeit, Rückgang der Urinausscheidung

in der 3. Phase (3. Tag) hohe Transaminasenwerte, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, Übergang ins Leberkoma.

(Siehe auch Ziffer 7.12.2 „Akute Toxizität“.)

Therapie:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 8 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll.

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.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. 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.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Für den Menschen ist bekannt, daß die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200 bis 300 µg/ml nach 4 Stunden, 100 bis 150 µg/ml nach 8 Stunden, 50 bis 80 µg/ml nach 12 Stunden und 30 bis 45 µg/ml nach 15 Stunden zu Leberzellschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen kann. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Chronische Toxizität:

Im Tierversuch zur Prüfung der subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s.o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden, und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen angewendet werden. Fälle von reversibler chronisch-aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben. Orale Tagesdosen mit deutlich leberschädigender Wirkung liegen bei Nichtalkoholikern im Bereich von 5,8 g Paracetamol, wobei Intoxikationssymptome bereits 3 Wochen nach Einnahme auftreten können.

Klinisch-epidemiologische Daten belegen den begründeten Verdacht, daß in der Zusammenschau – trotz methodischer Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien – die langfristige Einnahme von Analgetika zu einer Nephropathie mit Papillennekrosen und interstitieller Nephritis sowie sekundärer Pyelonephritis führen kann. Nach Elimination von Phenacetin ist trotz zunehmenden Verbrauchs paracetamolhaltiger Schmerzmittel der durch eine Analgetika-Nephropathie bedingte Anteil der Dialyse-Patienten in verschiedenen Ländern (Schweden, Kanada, Neuseeland, Australien) gesunken. Das nephrotoxische Risiko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Obwohl zur Zeit kein begründeter Verdacht besteht, daß Paracetamol unter therapeutischer Anwendung genotoxisch (erbgutverändernd) wirkt, bestehen diesbezüglich Anhaltspunkte, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Für die nachgewiesenen genotoxischen Wirkungen von Paracetamol gibt es plausible Hinweise auf einen Schwellenwert. In weiteren Untersuchungen sollen diese Hinweise verfolgt werden und abschließend geklärt werden, inwieweit der Schwellenwert bei therapeutischer Anwendung paracetamolhaltiger Arzneimittel unterschritten wird.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

Reproduktionstoxizität:

Paracetamol passiert die Placenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen. (Siehe auch Ziffer 7.13 „Sonstige Hinweise“.)

7.12.3 Pharmakokinetik

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen. Nach hepatischer Metabolisierung (Konjugation mit Glukuronsäure zu ca. 55 %, mit Schwefelsäure zu ca. 35 % sowie mit Cystein und Mercaptursäure) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 4 % des aufgenommenen Paracetamols verlassen den Körper in unveränderter Form. In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxilierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5 bis 2,5 Stunden. Binnen 24 Stunden erfolgt im allgemeinen eine vollständige Ausscheidung.

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.

7.13 Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Aus Untersuchungen an 923 Mutter-Kind-Paaren haben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol während der ersten drei bis vier Monate der Schwangerschaft und dem Auftreten von Fehlbildungen ergeben.

Dennoch sollte Paracetamol während der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Paracetamol sollte nicht über längere Zeit, in hoher Dosierung oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Bei einer einmaligen Dosis von 650 mg ist in der Milch eine Durchschnittskonzentration von 11 µg/ml gemessen worden. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

Lfd. Nr. 146 Paracetamol-Zäpfchen 1 g

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Paracetamol-Zäpfchen 1 g	6.2	Anwendungsgebiete – Leichte bis mäßig starke Schmerzen – Fieber. Hinweis: Paracetamol-Zäpfchen 1 g sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes angewendet werden.
2	Darreichungsform Zäpfchen	6.3	Gegenanzeigen <i>Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g nicht anwenden?</i> Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 1 g nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. <i>Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?</i> Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g nur unter bestimmten 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 Paracetamol-Zäpfchen 1 g nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle anwenden bei – Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen) – vorgeschädigter Niere – angeborenem vermehrtem Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit). <i>Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?</i> Paracetamol-Zäpfchen 1 g sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden. Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 1 g während der Schwangerschaft nicht über längere Zeit, in hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln anwenden, da die Si-
3	Eigenschaften und Prüfungen		
3.1	Aussehen, Eigenschaften Weiße, bis schwach gelbliche, geruchlose Zäpfchen von einheitlicher Struktur an der Oberfläche und im Längsschnitt.		
3.2	Gehalt Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Zäpfchen deklarierten Menge Paracetamol. Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.		
3.3	Haltbarkeit Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens 1 Jahr.		
4	Behältnisse Zäpfchen einzeln in Aluminiumfolie verpackt oder in Streifenpackungen eingesiegelt.		
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:		
5.1	Zulassungsnummer 3599.96.97		
5.2	Art der Anwendung Zum Einführen in den Darm.		
5.3	Hinweise Apothekenpflichtig. Dicht verschlossen und nicht über 25 °C lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel.		

cherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

6.4 *Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise*

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

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 Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

6.5 *Wechselwirkungen mit anderen Mitteln*

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Paracetamol-Zäpfchen 1 g und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel anwenden?

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu beschleunigtem Arzneimittelabbau in der Leber führen (Enzyminduktion), wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (Arzneimittel gegen Krampfanfälle des Gehirns [u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin]) sowie Rifampicin (einem Tuberkulosemittel), können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt bei Alkoholmißbrauch.

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten (Arzneimittel zur Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes) sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 g bei

Patienten, die mit blutgerinnungshemmenden Mitteln (oralen Antikoagulantien) behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen (Neutropenie) verstärkt. Paracetamol-Zäpfchen 1 g sollen daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

Welche Genußmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 g sollte Alkoholgenuß möglichst vermieden werden.

6.6 *Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung*

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Paracetamol-Zäpfchen 1 g nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Zäpfchen 1 g sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g anwenden?

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
über 40 kg	ab 14 Jahren	1 Zäpfchen	4 Zäpfchen

Die Anwendung kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3 bis 4mal pro Tag.

Hinweis:

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei angeborenem vermehrten Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit) müssen Paracetamol-Zäpfchen 1 g in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Menge angewendet werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g anwenden?

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. das Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in heißes Wasser tauchen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g anwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 bis 4 Tage an.

6.7 Anwendungsfehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Zäpfchen 1 g in zu großen Mengen angewendet wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 1 g können anfangs (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Schläfrigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl auftreten. Trotz Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens am 2. Tag kann es zu einer fortschreitenden Schädigung der Leber kommen bis hin zum Leberkoma am 3. Tag.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 1 g ist daher sofort ein Arzt zu benachrichtigen. Dieser sollte, je nachdem wie lange die Anwendung zurückliegt, folgende Maßnahmen ergreifen:

- Die intravenöse Gabe von Gegenmitteln, wie z. B. Cysteamin oder N-Acetylcystein, sollte möglichst in den ersten acht Stunden nach einer Vergiftung erfolgen, um die zellschädigenden Stoffwechselprodukte von Paracetamol zu neutralisieren
- eine Blutwäsche (Dialyse) kann die Konzentration von Paracetamol im Blut senken.

Die weiteren Möglichkeiten zur Behandlung einer Vergiftung mit Paracetamol-Zäpfchen 1 g richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Zäpfchen 1 g angewendet oder die Anwendung vergessen haben?

Wenden Sie beim nächsten Mal nicht etwa die doppelte Menge an, sondern führen Sie die Anwendung, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 g keine Besonderheiten zu beachten.

Bei plötzlicher Beendigung der Anwendung (Absetzen) nach längerem nicht bestimmungsgemäßem, hochdosiertem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Folgen des Absetzens klingen innerhalb we-

niger Tage ab. Bis dahin sollten keine Schmerzmittel angewendet werden. Auch danach soll eine erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei Anwendung von Paracetamol-Zäpfchen 1 g auftreten?

Selten kann es zu Hautrötungen, sehr selten zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen (allergisches Exanthem) kommen.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (allergische Thrombozytopenie oder Leukopenie, in Einzelfällen eine Agranulozytose oder Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei empfindlichen Personen eine Verkrampfung der Muskulatur der Luftwege (Bronchialmuskulatur) mit Atemnot ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Sollten Sie die oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, sollen Paracetamol-Zäpfchen 1 g nicht nochmals angewendet werden. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion dürfen Paracetamol-Zäpfchen 1 g nicht nochmals angewendet werden, und es ist sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Anilinderivat.
Analgetikum
Antipyretikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.
Für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene.

7.4 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Paracetamol.

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

- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)
- Nierenfunktionsstörungen
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit).

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Paracetamol sollte nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe auch 7.13 „Sonstige Hinweise“).

7.5 Nebenwirkungen

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

In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.

Äußerst selten kann es zu Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose, Panzytopenie) kommen.

In Einzelfällen ist bei prädisponierten Personen ein Bronchospasmus ausgelöst worden (Analgetika-Asthma).

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt bei Alkoholmißbrauch.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko einer erhöhten Toxizität.

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

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

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Paracetamol-Zäpfchen 1 g werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.

Die Gabe kann in Abständen von 4 bis 8 Stunden wiederholt werden bis zu 3- bis 4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Tagesdosis
über 40 kg	ab 14 Jahren	1 Zäpfchen	4 Zäpfchen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muß die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer 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 heißes Wasser tauchen.

Paracetamolhaltige Arzneimittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht

durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosierten, 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 Wiederanwendung von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei Anwendung überhöhter Dosen von Paracetamol kann es zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24 bis 48 Stunden führen. Es können sich Leberfunktionsstörungen durch Leberzellnekrosen bis hin zum Leberkoma – auch mit tödlichem Ausgang – entwickeln. Unabhängig davon sind auch Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Als Symptome einer Paracetamol-Intoxikation können auftreten:

in der 1. Phase (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Somnolenz und allgemeines Krankheitsgefühl

in der 2. Phase (2. Tag) Besserung des subjektiven Befindens, jedoch leichte Leibschmerzen, Lebervergrößerung, Transaminasen- und Bilirubinanstieg, verlängerte Thromboplastinzeit, Rückgang der Urinausscheidung

in der 3. Phase (3. Tag) hohe Transaminasenwerte, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, Übergang ins Leberkoma.

(Siehe auch Ziffer 7.12.2 „Akute Toxizität“.)

Therapie:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 8 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll.

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.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. 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.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Für den Menschen ist bekannt, daß die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200 bis 300 µg/ml nach 4 Stunden, 100 bis 150 µg/ml nach 8 Stunden, 50 bis 80 µg/ml nach 12 Stunden und 30 bis 45 µg/ml nach 15 Stunden zu Leberzellschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen kann. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Chronische Toxizität:

Im Tierversuch zur Prüfung der subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden, und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen angewendet werden. Fälle von reversibler chronisch-aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben. Orale Tages-

dosen mit deutlich leberschädigender Wirkung liegen bei Nichtalkoholikern im Bereich von 5,8 g Paracetamol, wobei Intoxikationssymptome bereits 3 Wochen nach Einnahme auftreten können.

Klinisch-epidemiologische Daten belegen den begründeten Verdacht, daß in der Zusammenschau – trotz methodischer Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien – die langfristige Einnahme von Analgetika zu einer Nephropathie mit Papillennekrosen und interstitieller Nephritis sowie sekundärer Pyelonephritis führen kann. Nach Elimination von Phenacetin ist trotz zunehmenden Verbrauchs paracetamolhaltiger Schmerzmittel der durch eine Analgetika-Nephropathie bedingte Anteil der Dialyse-Patienten in verschiedenen Ländern (Schweden, Kanada, Neuseeland, Australien) gesunken. Das nephrotoxische Risiko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Obwohl zur Zeit kein begründeter Verdacht besteht, daß Paracetamol unter therapeutischer Anwendung genotoxisch (erbgutverändernd) wirkt, bestehen diesbezüglich Anhaltspunkte, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Für die nachgewiesenen genotoxischen Wirkungen von Paracetamol gibt es plausible Hinweise auf einen Schwellenwert. In weiteren Untersuchungen sollen diese Hinweise verfolgt werden und abschließend geklärt werden, inwieweit der Schwellenwert bei therapeutischer Anwendung paracetamolhaltiger Arzneimittel unterschritten wird.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

Reproduktionstoxizität:

Paracetamol passiert die Placenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen. (Siehe auch Ziffer 7.13 „Sonstige Hinweise“.)

7.12.3 Pharmakokinetik

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 bis 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 bis 4 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen. Nach hepatischer Metabolisierung

(Konjugation mit Glukuronsäure zu ca. 55 %, mit Schwefelsäure zu ca. 35 % sowie mit Cystein und Mercaptursäure) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 4 % des aufgenommenen Paracetamols verlassen den Körper in unveränderter Form. In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxilierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5 bis 2,5 Stunden. Binnen 24 Stunden erfolgt im allgemeinen eine vollständige Ausscheidung.

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.

7.13 Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Aus Untersuchungen an 923 Mutter-Kind-Paaren haben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol während der ersten drei bis vier Monate der Schwangerschaft und dem Auftreten von Fehlbildungen ergeben.

Dennoch sollte Paracetamol während der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Paracetamol sollte nicht über längere Zeit, in hoher Dosierung oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, da die Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Bei einer einmaligen Dosis von 650 mg ist in der Milch eine Durchschnittskonzentration von 11 µg/ml gemessen worden. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung normalerweise nicht erforderlich sein.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Dicht verschlossen und nicht über 25 °C aufbewahren.

Lfd. Nr. 148 Passionsblumenkraut

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Passionsblumenkraut	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Beruhigungsmittel.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Nervöse Unruhezustände.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfal- tenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit ge- bleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereite- ten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 2 g) Passionsblumenkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedenden Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 1619.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkeh- ren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeauf- gusses.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbe- wahren.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 23 Pfefferminzblätter

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Pfefferminzblätter	4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfal- tenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit ge- bleichtem Pergamyn 40 g/m ² .
2	Darreichungsform Tee	5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 2 Jahre.	5.1	Zulassungsnummer 1499.99.99

5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Eßlöffel voll (ca. 1,5 g) Pfefferminzblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6.2	Anwendungsgebiete Krampfartige Beschwerden im Magen-Darm-Bereich sowie der Gallenblase und Gallenwege.		
6.3	Gegenanzeigen Bei Gallensteinleiden nur nach Rücksprache mit einem Arzt anzuwenden.		
6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.		

Lfd. Nr. 50 Pfefferminzöl

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Pfefferminzöl	5.2	Art der Anwendung Zum Einnehmen, Inhalieren und zum Einreiben in die Haut.
2	Darreichungsform Ätherisches Öl	5.3	Hinweis Vor Licht geschützt und dicht verschlossen lagern.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:
4	Behältnisse Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen und Senkrechttropfern aus Polyethylen oder Polypropylen.	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen/Mund- und Rachenmittel Einreibung bei Muskel- und Nervenschmerzen.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.2	Anwendungsgebiete Innerliche Anwendung bei: krampfartigen Beschwerden im oberen Magen-Darm-Trakt und der Gallenwege; Katarrhen der oberen Luftwege; Mundschleimhautentzündungen Äußerliche Anwendung bei: Muskel- und Nervenschmerzen; Katarrhen der oberen Luftwege.
5.1	Zulassungsnummer 7099.99.99		

6.3 Gegenanzeigen Verschuß der Gallenwege, Gallenblasenentzündungen, schwere Leberschäden. Bei Gallensteinleiden nur nach Rücksprache mit einem Arzt anzuwenden. Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte Pfefferminzöl nicht im Bereich des Gesichts, speziell der Nase, aufgetragen werden.	Zur Inhalation werden 3 bis 4 Tropfen Pfefferminzöl in heißes Wasser gegeben. Bei äußerlicher Anwendung werden einige Tropfen Pfefferminzöl in die betroffenen Hautpartien eingerieben.
6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.	6.6 Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, werden 2- bis 3mal täglich 3 bis 4 Tropfen Pfefferminzöl auf Zucker oder in einem Glas warmem Wasser eingenommen.	6.7 Nebenwirkungen Bei empfindlichen Personen können Magenbeschwerden auftreten. 6.8 Hinweis Vor Licht geschützt und dicht verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr. 153 Pomeranzenschalen

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels Pomeranzenschalen	5.2 Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.
2 Darreichungsform Tee	5.3 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.
3 Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl in Pomeranzenschalen nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 0,2 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.	6 Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere: 6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel. 6.2 Anwendungsgebiete Appetitlosigkeit; Verdauungsbeschwerden, wie Völlegefühl und Blähungen. 6.3 Gegenanzeigen Keine bekannt.
4 Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².	6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5 Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3mal täglich zur Appetitanregung jeweils eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, bei Verdauungsbeschwerden nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:
5.1 Zulassungsnummer 1629.99.99	1 Teelöffel voll (ca. 2 g) Pomeranzenschalen oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedenden

	dem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
6.6 Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.	6.7 Nebenwirkungen Eine Steigerung der Licht- und Strahlenempfindlichkeit der Haut ist möglich, insbesondere bei hellhäutigen Personen. 6.8 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 156 Ratanhiawurzel

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels Ratanhiawurzel	6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mund- und Rachenmittel.
2 Darreichungsform Tee	6.2 Anwendungsgebiete Lokale Behandlung leichter Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut.
3 Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.3 Gegenanzeigen Keine bekannt. 6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4 Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².	6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3mal täglich mit einem wie folgt bereiteten Aufguß gespült oder gegurgelt: Ein knapper ½ Teelöffel voll (ca. 1 g) Ratanhiawurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5 Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	
5.1 Zulassungsnummer 1179.99.99	
5.2 Art der Anwendung Zum Spülen oder Gurgeln nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.6 Dauer der Anwendung Ohne ärztlichen Rat nicht länger als 2 Wochen anwenden.
5.3 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.7 Nebenwirkungen In sehr seltenen Fällen können allergische Schleimhautreaktionen auftreten.
6 Packungsbellage Nach § 11 AMG, insbesondere:	6.8 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 163 Salbeiblätter

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Salbeiblätter	6.2	Anwendungsgebiete Innerliche Anwendung bei: Verdauungsbeschwerden mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Völlegefühl, Blähungen; vermehrter Schweißsekretion Äußerliche Anwendung bei: Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Bei Anwendung eines Teeaufgusses keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl in Salbeiblättern nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 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.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Salbeiblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben. Für die Anwendung im Mund-Rachen-Bereich wird mit einem wie folgt bereiteten Teeaufguß gespült oder gegurgelt: Reichlich bemessene 1 1/2 Teelöffel voll (ca. 2,5 g) Salbeiblätter werden mit siedendem Wasser (ca. 100 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 1229.99.99	6.7	Nebenwirkungen Bei Anwendung eines Teeaufgusses keine bekannt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken sowie zum Spülen oder Gurgeln nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel Mund- und Rachenmittel.		

Lfd. Nr. 164 Schachtelhalmkraut

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Schachtelhalmkraut	Äußerliche Anwendung bei: unterstützender Behandlung schlecht heilender Wunden.
2	Darreichungsform Tee	6.3 Gegenanzeigen Keine bekannt. Hinweis: Bei Wasseransammlungen (Ödemen) infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Dauer der Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 2 Teelöffel voll (ca. 2 g) Schachtelhalmkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben. Hinweis: Auf zusätzliche reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Für die Bereitung von Umschlägen werden 10 g Schachtelhalmkraut auf 1 l Wasser eingesetzt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6 Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 1239.99.99	6.7 Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken und für Umschläge nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel bei Harnwegserkrankungen.	
6.2	Anwendungsgebiete Innerliche Anwendung bei: bestehenden und nach Verletzung aufgetretenen Ödemen; zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und bei Nierengriß	

Lfd. Nr. 171 Spitzwegerichkraut

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Spitzwegerichkraut	Äußerliche Anwendung bei: entzündlichen Veränderungen der Haut.
2	Darreichungsform Tee	6.3 Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Dauer der Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird bei Katarrhen der Luftwege 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 2 Teelöffel voll (ca. 1,4 g) Spitzwegerichkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben. Zum Spülen oder Gurgeln sowie zur Bereitung von Umschlägen wird 3- bis 4mal täglich ein Kaltauszug wie folgt in der angegebenen Menge oder dem benötigten Vielfachen hergestellt: 2 Teelöffel voll (ca. 1,4 g) Spitzwegerichkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit kaltem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, unter öfterem Umrühren 1 bis 2 Stunden stehen gelassen und dann gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	
5.1	Zulassungsnummer 1289.99.99	
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses und zum Spülen oder Gurgeln sowie für Umschläge nach Bereitung eines Kaltauszuges.	
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:	6.6 Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen Mund- und Rachenmittel.	6.7 Nebenwirkungen Keine bekannt.
6.2	Anwendungsgebiete Innerliche Anwendung bei: Katarrhen der Luftwege; entzündlichen Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut.	6.8 Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 173 Süßholzwurzel

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Süßholzwurzel	6.3	Gegenanzeigen Durch Gallenstauung entstandene Lebererkrankungen, Leberzirrhose, Bluthochdruck, Verminderung des Kaliumgehaltes im Blut, schwere Nierenfunktionsschwäche, Schwangerschaft.
2	Darreichungsform Tee	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Kaliumverluste durch andere Arzneimittel, z. B. Thiazid- und Schleifendiuretika, können verstärkt werden. Durch Kaliumverluste nimmt die Empfindlichkeit gegen Digitalisglykoside zu.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 ½ Teelöffel voll (ca. 4,5 g) Süßholzwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.6	Dauer der Anwendung Ohne ärztlichen Rat sollen Teeaufgüsse aus Süßholzwurzel nicht länger als 4 bis 6 Wochen getrunken werden.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.7	Nebenwirkungen Bei längerer Anwendung und höherer Dosierung können mineralokortikoide Effekte in Form einer Natrium- und Wasserzurückhaltung, Kaliumverlust mit Bluthochdruck, Ödeme, Verminderung des Kaliumgehaltes im Blut und in seltenen Fällen Rotfärbung des Urins durch Beimengung von Myoglobulin auftreten.
5.1	Zulassungsnummer 1309.99.99	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.		
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen / Magen-Darm-Mittel.		
6.2	Anwendungsgebiete Katarrhe der oberen Luftwege; entzündliche Erkrankungen im Magen-Darm-Bereich.		

Lfd. Nr. 175 Tausendgüldenkraut

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Tausendgüldenkraut	6.2	Anwendungsgebiete Appetitlosigkeit; Verdauungsbeschwerden, besonders bei funktionellen Störungen des ableitenden Gallensystems.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3mal täglich zur Appetitanregung jeweils ca. eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, bei Verdauungsbeschwerden nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1,8 g) Tausendgüldenkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 1319.99.99	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.		

Lfd. Nr. 176 Thymian

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Thymian	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Symptome der Bronchitis, Katarrhe der oberen Luftwege.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl im Thymian nimmt in den Behältnissen nach 4 etwa um 0,15 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.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1,4 g) Thymian oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 1329.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.3	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 177 Tormentillwurzelstock

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Tormentillwurzelstock	6.2	Anwendungsgebiete Akute Durchfallerkrankungen; leichte Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 2 Jahre.		Durchfälle bei Säuglingen und Kleinkindern sind in jedem Fall von einer Selbstbehandlung auszuschließen.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3mal täglich bei Durchfall eine Tasse Teeaufguß getrunken bzw. bei Mund- und Rachenentzündungen mit einem lauwarmen Teeaufguß gespült oder gegurgelt. Der Aufguß wird wie folgt bereitet: Etwa 1/2 Teelöffel voll (ca. 2 g) Tormentillwurzelstock oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 1689.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei Durchfällen, die länger als 2 Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Fieber einhergehen, ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken sowie Spülen oder Gurgeln nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen Bei empfindlichen Patienten können Magenbeschwerden auftreten.
5.3	Hinweise Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel Mund- und Rachenmittel.		

Lfd. Nr. 180 Wacholderbeeren

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Wacholderbeeren	6.2	Anwendungsgebiete Verdauungsbeschwerden mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Völlegefühl, Blähungen.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Zubereitungen aus Wacholderbeeren sollen während der Schwangerschaft und bei entzündlichen Nierenerkrankungen nicht angewendet werden.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl in Wacholderbeeren nimmt in den Behältnissen nach 4 um etwa 0,4 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.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 1- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: Ein knapper Teelöffel voll (ca. 2,5 g) kurz vor Gebrauch zerstoßener Wacholderbeeren oder die zerkleinerte entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 1369.99.99	6.7	Nebenwirkungen Bei längerdauernder Anwendung oder bei Überdosierung können Nierenschäden auftreten.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweise Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.		

Lfd. Nr. 181 Weißdornblätter mit Blüten

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Weißdornblätter mit Blüten	6.2	Anwendungsgebiete Nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens; Druck- und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend. Hinweis: Bei unverändertem Fortbestehen der Krankheitssymptome über 4 Wochen ist die Rücksprache mit einem Arzt zu empfehlen; bei Atemnot, Schwindelgefühl, ausstrahlenden Schmerzen in die Halsgegend, die Arme oder den Oberbauch oder bei Ansammlung von Wasser in den Beinen ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: Ein knapper Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Weißdornblätter mit Blüten oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.1	Zulassungsnummer 1349.99.99	6.7	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.		
5.3	Hinweise Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Herzmittel.		

Lfd. Nr. 182 Wermutkraut

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Wermutkraut	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.
2	Darreichungsform Tee	6.2	Anwendungsgebiete Appetitlosigkeit; Verdauungsbeschwerden mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Völlegefühl, Blähungen; krampfartige funktionelle Störungen im Bereich der Gallenwege.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Der Gehalt an ätherischem Öl im Wermutkraut nimmt in den Behältnissen nach 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.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2mal täglich zur Appetitanregung jeweils ca. eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, bei Beschwerden im Magen-Darm-Bereich nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Wermutkraut oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5.1	Zulassungsnummer 1339.99.99	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.7	Nebenwirkungen Keine bekannt.
5.3	Hinweise Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		

Lfd. Nr. 185 Zimtrinde

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Zimtrinde	6.2	Anwendungsgebiete Appetitlosigkeit; Verdauungsbeschwerden mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Völlegefühl, Blähungen.
2	Darreichungsform Tee	6.3	Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen Zimt oder Perubalsam; Schwangerschaft.
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 1 Jahr.	6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.
4	Behältnisse Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m ² , gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m ² .	6.5	Dosierungsanleitung und Art der Anwendung Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 4mal täglich zur Appetitanregung jeweils ca. eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, bei Verdauungsbeschwerden nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken: 1 Teelöffel voll (ca. 1 g) Zimtrinde oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.6	Dauer der Anwendung Bei akuten Beschwerden, die länger als eine Woche andauern oder periodisch wiederkehren, wird die Rücksprache mit einem Arzt empfohlen.
5.1	Zulassungsnummer 1709.99.99	6.7	Nebenwirkungen Häufig treten allergische Haut- und Schleimhautreaktionen auf.
5.2	Art der Anwendung Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.	6.8	Hinweis Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
5.3	Hinweise Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.		
6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:		
6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Pflanzliches Magen-Darm-Mittel.		

- c) In der Monographie der laufenden Nummer 129 wird nach Ziffer 5.2 nachfolgende Ziffer eingefügt:

„5.3 Hinweis
Apothekenpflichtig.“

- d) In den Monographien der laufenden Nummern 223, 227, 229, 234 und 235 wird in Ziffer 3, Buchstabe B, in der Monographie der laufenden Nummer 219, Ziffern 3, 4, 5.2.2, 5.2.3 und in den Monographien der laufenden Nummern 228 und 236, Ziffer 3, Buchstabe A und Ziffer 5.2.2 das Wort „Fenchel“ jeweils durch die Worte „Bitterer Fenchel“ ersetzt.
- e) In den Monographien der laufenden Nummern 61, 108, 123, 165 und 222 wird jeweils die Ziffer 3 mit allen Unterpunkten gestrichen.
- f) In der Monographie der laufenden Nummer 208 wird die Ziffer 6.1.2 gestrichen.
- g) In den Monographien der laufenden Nummern 217, 229 und 235 wird jeweils die Ziffer 5.1.1 gestrichen.
- h) In der Monographie der laufenden Nummer 223 wird die Ziffer 5.1.7 gestrichen.
- i) In den Monographien der laufenden Nummern 228 und 229 wird jeweils die Ziffer 5.1.6 gestrichen.
- j) In den Monographien der laufenden Nummern 234 und 236 wird jeweils die Ziffer 5.1.2 gestrichen.
- k) In den Monographien der laufenden Nummern 235 und 236 wird jeweils die Ziffer 5.1.3 gestrichen.
- l) In den Monographien der laufenden Nummern 217 und 229 erhält die Ziffer 5.2.2 die Angabe nach dem Wort „Holunderblüten“ jeweils folgende Fassung:

„entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“

- m) In der Monographie der laufenden Nummer 234 erhält in Ziffer 5.2.2 die Angabe nach dem Wort „Schafgarbenkraut“ folgende Fassung:

„entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“

- n) In den Monographien der laufenden Nummern 235 und 236 erhalten in Ziffer 5.2.2 die Angaben nach dem Wort „Angelikawurzel“ und dem Wort „Schafgarbenkraut“ jeweils folgende Fassung:

„entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“

- o) Die Monographien der laufenden Nummern 149, 150, 151 und 152 werden wie folgt geändert:

- aa) In Ziffer 6.1 „Anwendungsgebiete“ erhält der erste Absatz jeweils folgende Fassung:

„Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand mal, Impulsiv, Petit mal), Grand-mal-Schutz bei Petit-mal-Anfällen im Kindesalter; Operationsvorbereitung (Narkose, Narkoseprämedikation).“

- bb) In Ziffer 6.3 „Nebenwirkungen“ erhält der erste Absatz jeweils folgende Fassung:

„Mit folgenden Nebenwirkungen ist häufig zu rechnen: Unerwünschte starke Beruhigung sowie Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit), Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Störung der Koordination von Bewegungsabläufen (Ataxie), Verwirrtheit. Am Morgen nach der abendlichen Verabreichung können Überhangseffekte (Konzentrationsstörung und Restmüdigkeit) die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen.

Selten kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden. Leber-, Nieren- und Knochenmarkschäden wurden nur selten beobachtet.“

- cc) In Ziffer 6.5 „Dosierungsanleitung und Art der Anwendung“ werden dem ersten Absatz jeweils nachfolgende Hinweise angefügt:
- „Hinweise:
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 längerer Anwendungsdauer (länger als eine Woche) sollte beim Absetzen von Phenobarbital die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen.“
- p) In der Monographie der laufenden Nummer 149 in Ziffer 6.5 „Dosierungsanleitung und Art der Anwendung“ wird der bisherige zweite Absatz, in den Monographien der laufenden Nummern 150 und 151 werden jeweils die bisherigen zweiten und dritten Absätze gestrichen.
5. In Teil II, 1. Abschnitt wird nach der laufenden Nummer 14 die laufende Nummer 15 wie folgt angefügt:
- „15 Ethanolhaltige Iod-Lösung ad us. vet. 2359.99.99“.
6. In Teil II, 2. Abschnitt wird nach der Monographie der laufenden Nummer 14 die (nachfolgende) Monographie mit der laufenden Nummer 15 angefügt:

Lfd. Nr. 15 Ethanolhaltige Iod-Lösung ad us. vet.

1	Bezeichnung des Fertigarzneimittels Ethanolhaltige Iod-Lösung ad us. vet.	5.3	Hinweise Für Tiere. Vor Licht geschützt und dicht verschlossen lagern.
2	Darreichungsform Lösung	5.4	Angabe der Tierart Rind, Schaf, Ziege, Pferd, Schwein, Hund, Katze
3	Eigenschaften und Prüfungen Haltbarkeit: Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.	5.5	Wartezeit Rind, Schaf, Ziege, Pferd, Schwein: Null Tage. Milch: Null Tage.
4	Behältnisse Braunglasflaschen mit Verschlusßkappen aus Polypropylen und einem im Verschlusß integrierten Spatel oder Pinsel.	6	Packungsbeilage Nach § 11 AMG, insbesondere:
5	Kennzeichnung Nach § 10 AMG, insbesondere:	6.1	Stoff- oder Indikationsgruppe Desinfektionsmittel.
5.1	Zulassungsnummer 2359.99.99	6.2	Anwendungsgebiete Haut-, Wund- und Nabeldesinfektion.
5.2	Art der Anwendung Zum Auftragen auf die Haut.	6.3	Gegenanzeigen Keine bekannt.
		6.4	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung Zur Desinfektion die betroffene Hautfläche abreiben bzw. betupfen und trocknen lassen. Dauer der Anwendung. Zur Keimfreimachung von Operationsfeldern ist eine einmalige Anwendung, zur Wundbehandlung ggf. eine mehrfache Anwendung erforderlich.	6.7 Hinweise Für Tiere Vor Licht geschützt und dicht verschlossen aufbewahren. 6.8 Angabe der Tierart Rind, Schaf, Ziege, Pferd, Schwein, Hund, Katze. 6.9 Wartezeit Rind, Schaf, Ziege, Pferd, Schwein: Null Tage. Milch: Null Tage. Nachweisgrenze: 20 µg/kg Körpermasse.
6.6 Nebenwirkungen Keine bekannt.	

7. Teil III, 1. Abschnitt wird wie folgt geändert:

a) In Nummer 2 wird dem zweiten Absatz folgender Satz 2 angefügt:

„Die entsprechenden Angaben in den Monographien tragen den Hinweis „R“ bzw. „AB.“.

b) In Nummer 19 wird folgender Absatz angefügt:

„Die für eine Droge in einem Tee mögliche Schnittgröße wird dadurch bestimmt, daß die qualitätsbestimmenden Anforderungen dieser Verordnung, des Arzneibuches oder anderer Monographiesammlungen an die Droge bis zum Ende der Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels erfüllt sein müssen.“.

c) Nach Nummer 22 wird nachfolgende Nummer 23 angefügt:

„23. Bei der Herstellung der Arzneimittel können auch andere als die beschriebenen Verfahren angewendet werden, wenn die gleiche Qualität des Endprodukts erreicht wird.“.

Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

Der Bundesrat hat in seiner 692. Sitzung am 15. Dezember 1995 beschlossen, der Verordnung gemäß Artikel 80 Abs. 2 des Grundgesetzes nach Maßgabe folgender Änderung zuzustimmen:

Zu Artikel 2 - neu -

Nach Artikel 1 ist folgender neuer Artikel 2 einzufügen:

'Artikel 2

Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über
apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel

Die Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel in der Fassung der Bekanntmachung vom 24. November 1988 (BGBl. I S. 2150), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 28. September 1993 (BGBl. I S. 1671), wird wie folgt geändert:

1. In § 6 werden nach den Worten "Apotheken ist" die Worte
", soweit in dieser Verordnung nichts anderes bestimmt ist,"
eingefügt.
2. In Anlage 1a wird die Position "Sauerstoff für medizinische Zwecke" durch die
Worte
"- auch zur Anwendung bei den in Anlage 3 genannten Krankheiten und
Leiden -"
ergänzt.'

Folgeänderungen:

1. Bezeichnung und Einleitung der Verordnung

Die Bezeichnung und die Einleitung der Verordnung sind wie folgt zu fassen:

"Verordnung zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften

Vom ... 1995

Aufgrund des § 36 Abs. 1 und 3 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3018) verordnet das Bundesministerium für Gesundheit im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Standardzulassungen

und

aufgrund der §§ 45 und 46 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3018) verordnet das Bundesministerium für Gesundheit im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Apothekenpflicht:"

2. Die bisherigen Artikel 1 und 2 der Verordnung werden Artikel 1, der wie folgt zu fassen ist:

"Artikel 1

Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über
Standardzulassungen von Arzneimitteln

1. Wortlaut des Artikels 1 der Regierungsvorlage.
2. Wortlaut des Artikels 2 der Regierungsvorlage."

Durch Aufnahme der Position "Sauerstoff für medizinische Zwecke "in Anlage 1a der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel mit der Dritten Änderungsverordnung vom 26. Oktober 1988 (BGBl. I S. 2103) sollte erreicht werden, daß dieses unter die Druckbehälterverordnung fallende medizinische Gas, das in großen Volumina in den Verkehr kommt und besonderen technischen Sicherheitsvorschriften hinsichtlich seiner Lagerhaltung unterliegt, auch außerhalb der Apotheken zum Verkauf vorrätig gehalten und abgegeben werden darf. Die damalige Formulierung der Position bewirkte aber nicht, daß dieses Arzneimittel auch dann für den Verkehr außerhalb der Apotheken freigegeben wird, wenn es teilweise oder ausschließlich zur Beseitigung oder Linderung oder wenn es teilweise zur Verhütung der in der Anlage 3 genannten Krankheiten und Leiden bestimmt ist. Da aber keine Anhaltspunkte für eine Gefährdung der Gesundheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bekannt sind, sprechen keine Gesichtspunkte der Arzneimittelsicherheit gegen eine Freigabe von Sauerstoff für medizinische Zwecke für den Verkehr außerhalb der Apotheken. Es ist auch kein Mißbrauch bekannt.

Um den Verkehr mit Sauerstoff für medizinische Zwecke praktikabel zu regeln und seine Abgabe auch außerhalb der Apotheken zweifelsfrei zu lösen, sind diese Ergänzungen erforderlich.
