Bundesrat Drucksache **229/00**

14.04.00

G - A

Verordnung
des Bundesministeriums für Gesundheit

Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

A. Zielsetzung

Die Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln nach § 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG), mit der Fertigarzneimittel von der Pflicht der Einzelzulassung nach § 21 AMG freigestellt werden, soll in Anpassung an Stufenplanmaßnahmen der zuständigen Bundesoberbehörde, die nur bestimmte zugelassene oder als zugelassen geltende Arzneimittel betreffen, geändert werden. Die Regelungen dienen der Arzneimittelsicherheit. Ferner wird eine neue Monographie „Ameisensäure 60% ad us. vet." zur Bekämpfung der Varroatose bei Bienen aufgenommen.

B. Lösung

Es wird von der Ermächtigung nach § 36 Abs. 1 und 3 des Arzneimittelgesetzes Gebrauch gemacht.

C. Alternativen

Keine

D. Kosten der öffentlichen Haushalte

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung nicht mit Kosten belastet.

...

Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 1320, 53003 Bonn
Telefon: 0228/3820840, Telefax: 0228/3820844
ISSN 0720-2946

E. Sonstige Kosten

Durch den Erlaß der Verordnung entstehen bei den Wirtschaftsunternehmen höchstens geringfügige zusätzliche Kosten, die durch Änderungen der Packungsbeilagen und der Fachinformationen bedingt sind. Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau, besonders auf das Verbraucherpreisniveau, sind daher nicht zu erwarten.

Bundesrat Drucksache **229/00**

14.04.00

G - A

Verordnung
des Bundesministeriums für Gesundheit

Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

Der Chef des Bundeskanzleramtes
022 (312) - 231 03 - Ar 154/00

Berlin, den 12. April 2000

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.

Dr. Frank-Walter Steinmeier

Drucksache 229/00

Achte Verordnung

zur

Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

Vom . Mai 2000

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 Technologie und dem Bundesministerium für 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 Artikel 1 der Verordnung vom 22. Januar 1996 (BGBl. I S. 101), wird nach Maßgabe der Anlage zu dieser Verordnung geändert.

Artikel 2

Arzneimittel, die vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung den geltenden Vorschriften der Monographien mit den laufenden Nummern 52, 58, 59, 74, 92, 119, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 157, 168, 169, 237 und 240 entsprechen, dürfen noch 3 Monate nach Inkrafttreten in den Verkehr gebracht werden.

Artikel 3

Diese Verordnung tritt am Tage nach der Verkündung in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den . Mai 2000

Die Bundesministerin für Gesundheit

Begründung

A. Allgemeiner Teil

Die Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln nach § 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG), mit der Fertigarzneimittel von der Pflicht der Einzelzulassung nach § 21 AMG freigestellt werden, soll in Anpassung an Stufenplanmaßnahmen der zuständigen Bundesoberbehörde, die nur für bestimmte zugelassene oder fiktiv zugelassene Arzneimittel gelten, geändert werden. Die Regelungen dienen der Arzneimittelsicherheit.

Die Stufenplanverfahren mit der Anordnung von Maßnahmen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken betreffen Anthranoid-haltige, Paracetamol-haltige und Acetylsalicylsäure-haltige Arzneimittel, die sich auf Grund von Einzelzulassungen im Verkehr befinden. Die im Rahmen der Stufenplanverfahren durch Auflage angeordneten Maßnahmen für zugelassene oder fiktiv zugelassene Arzneimittel sind inzwischen in Kraft getreten.

Diese Maßnahmen können für Arzneimittel, die sich auf der Grundlage der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln im Verkehr befinden, nur durch Änderung der Rechtsverordnung nach § 36 AMG verbindlich gemacht werden. Dies soll durch Erlaß dieser Rechtsverordnung geschehen. Sie soll am Tag nach der Verkündung in Kraft treten. Dies ist gerechtfertigt, weil davon auszugehen ist, daß die Betroffenen die im Rahmen des Stufenplanverfahrens angeordneten Maßnahmen gemäß § 36 Abs. 1 Satz 3 AMG bereits eigenverantwortlich vollzogen haben.

Die sich aus den Stufenplanverfahren ergebenden umfangreichen Änderungen in den Monographien zu Anthranoid-haltigen Drogen und zu Paracetamol-haltigen Arzneimitteln machen eine Neufassung der jeweiligen Monographien notwendig. Die Änderungen in den Monographien zu Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln betreffen Änderungen in den Nebenwirkungsangaben der Packungsbeilage und der Fachinformation. Der Aufbau der Monographien zu Anthranoid-haltigen Drogen wird im Abschnitt „Packungsbeilage" entsprechend der Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung und über die Verlängerung der Zulassung von Human-Arzneimitteln nach § 105 AMG (Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 17. August 1994 (BAnz. S. 9241) neu gestaltet. Ferner wird

eine neue Regelung im Abschnitt „Allgemeine Bestimmungen" eingeführt. Außerdem wird eine neue Monographie „Ameisensäure 60% ad us. vet." zur Bekämpfung der Varroatose bei Bienen aufgenommen.

Der Sachverständigen-Ausschussfür Standardzulassungen wurde gehört.

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung mit Kosten nicht belastet. Es entstehen durch den Erlass der Verordnung bei den Wirtschaftsunternehmen höchstens geringfügige zusätzliche Kosten, die durch Änderungen der Packungsbeilagen und der Fachinformationen bedingt sind. Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau, besonders auf das Verbraucherpreisniveau, sind daher nicht zu erwarten.

B. Besonderer Teil

Zu Artikel 1

Die Änderungen werden wegen ihres Umfanges in einer Anlage zusammengefasst.

Zur Anlage

Zu Nummer 1

Die Änderung erfolgt zur Richtigstellung der Angabe einer fehlerhaften Zulassungsnummer.

Zu Nummer 2

Die Änderungen betreffen Erweiterungen der Bezeichnungen der bisherigen Monographien. Sie erfolgen aus Gründen der Präzisierung der Zielgruppen bei der Anwendung.

Zu Nummer 3 Buchstabe a

Die Neufassungen der Monographien mit den laufenden Nummern 52, 74, 92, 119, 157, 168 und 169 erfolgen in Anpassung an den Stufenplanbescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zu Anthranoid-haltigen Humanarzneimitteln.

Die Neufassungen der Monographien mit den laufenden Nummern 142, 143, 144, 145, 146 und 147 erfolgen in Anpassung an Stufenplanverfahren des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zu Paracetamol-haltigen Humanarzneimitteln.

Zu Nummer 3 Buchstabe b

Die Änderungen in den Monographien zu Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln mit den laufenden Nummern 58, 59 und 237 erfolgen im Hinblick auf die im Rahmen des Stufenplanverfahrens des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte im Bundesanzeiger veröffentlichte Bekanntmachung zu nicht-steroidalen Antiphlogistika enthaltenden Humanarzneimitteln zur systemischen Anwendung. Die Änderungen betreffen Angaben im Abschnitt „Nebenwirkungen" in der Packungsbeilage und der Fachinformation.

Zu Nummern 4 und 5

Durch Aufnahme dieser neuen Monographie wird ein therapeutisch dringend benötigtes Tierarzneimittel zur Bekämpfung der Varroatose bei der Honigbiene von der Pflicht zur Einzelzulassung freigestellt. Gegen die sonst verwendeten Arzneimittel zur Varroatose-Bekämpfung sind verbreitet Resistenzen bekannt. Ohne hochwirksame Bekämpfung der Milbe Varroa jacobsoni ist zukünftig keine Bienenhaltung möglich, die Völker sterben ab.

Zu Nummer 6

Durch die Anfügung dieser Regelung im Abschnitt „Allgemeine Bestimmungen" wird einem technischen Problem bei der Abfüllung von kleinen Mengen Teedrogen in Aufgußbeuteln Rechnung getragen, indem der Zusatz von inerten Fülldrogen, wie Erdbeerblättern oder Himbeerblättern, zugelassen wird. Sie sind für das Fertigarzneimittel qualitativ und quantitativ anzugeben.

Zu Artikel 2

Diese Vorschrift regelt das Inkrafttreten der geänderten Monographien. Weil Betroffene die im Rahmen der Stufenplanverfahren angeordneten Maßnahmen gemäß § 36 Abs. 1 Satz 3 AMG zwar bereits eigenverantwortlich vollzogen haben, wird dem Pharmazeutischen Unternehmer zur einheitlichen Anpassung an den Wortlaut der Verordnung eine Übergangsfrist eingeräumt.

Zu Artikel 3

Diese Vorschrift regelt den Inkraftsetzungstermin.

Anlage

zur

Achten Verordnung

zur Änderung der Verordnung

über Standardzulassungen von Arzneimitteln

vom . Mai 2000

1. In Teil I, 1. Abschnitt wird in der laufenden Nummer 240 unter der Bezeichnung „Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg" die Zulassungsnummer „2097.97.97" durch die Zulassungsnummer „2079.97.97" ersetzt.

2. In Teil I, 1. Abschnitt werden in der Übersicht die laufenden Nummern 143, 144, 145, und 146 wie folgt gefasst:

„143 Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 3599.98.97

144 Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren 3599.97.97

145 Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren 3599.99.97

146 Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 3599.96.97".

3. In Teil I, 2. Abschnitt werden

a) die Monographien der laufenden Nummern 52, 74, 92, 119, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 157, 168 und 169 wie folgt neu gefasst:

Lfd. Nr. 52 Sennesblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Sennesblätter

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/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

Die Packungsgrößen sind entsprechend den Angaben zur Dosierungsanleitung und zur Dauer der Anwendung therapiegerecht festzulegen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

7399.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Sennesblättertee nicht trinken?

Teeaufgüsse aus Sennesblättern dürfen bei Darmverschluß, akut-entzündlichen Erkrankungen des Darmes, z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Blinddarmentzündung, bei Bauchschmerzen unbekannter Ursache sowie bei schwerem Flüssigkeitsmangel im Körper mit Wasser- und Salzverlusten nicht getrunken werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Teeaufgüsse aus Sennesblättern dürfen wegen unzureichender toxikologischer Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getrunken werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 10 Jahren dürfen Teeaufgüsse aus Sennesblättern nicht trinken.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Sennesblätter sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Sennesblättern ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Sennesblättern?

Bei andauerndem Gebrauch oder bei Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bestimmter, den Herzmuskel stärkender Arzneimittel (Herzglykoside) sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Mitteln gegen Herzrhythmusstörungen möglich. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln, die die Harnausscheidung steigern (Saluretika), von Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide) oder Süßholzwurzel verstärkt werden.
Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Sennesblätter nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da die Teeaufgüsse aus Sennesblättern sonst nicht richtig wirken können!

Wieviel von Sennesblättertee und wie oft sollten Sie Sennesblättertee trinken?

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren trinken 2mal täglich 1 Tasse eines wie folgt bereiteten Teeaufgusses:

Etwa 1/2 Teelöffel voll (ca. 0,75 g) Sennesblätter oder die entsprechende Menge in einem Aufgußbeutel wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen. Nach etwa 10 bis 15 Minuten wird die Flüssigkeit gegebenenfalls durch ein Teesieb abgegossen.

Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

Wann sollten Sie Sennesblättertee trinken?

Sie sollten den Teeaufguß möglichst abends vor dem Schlafengehen trinken. Die Wirkung tritt normalerweise nach 8-12 Stunden ein.

Wie lange sollten Sie Sennesblättertee anwenden?

Das stimulierende Abführmittel Sennesblättertee darf ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) angewendet werden.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Sennesblättertee in zu großen Mengen getrunken wurde?

Bei versehentlicher oder beabsichtigter Überdosierung können schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle mit Folge von Wasser- und Salzverlusten sowie eventuell starke Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Bei Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend einen Arzt. Er wird entscheiden, welche Gegenmaßnahmen (z.B. Zuführung von Flüssigkeit und Salzen) gegebenenfalls erforderlich sind.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Sennesblättertee getrunken oder eine Anwendung vergessen haben?

Holen Sie die vergessene Anwendung nicht nach, sondern führen Sie in einem solchen Fall die Anwendung wie ursprünglich vorgesehen fort.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können nach der Anwendung von Sennesblättertee auftreten?

In Einzelfällen können krampfartige Magen-Darm-Beschwerden auftreten. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Durch Abbauprodukte kann es zu einer intensiven Gelbfärbung oder rotbraunen Verfärbung des Harns kommen, die aber vorübergehend und harmlos ist.
Bei andauerndem Gebrauch oder Mißbrauch können auftreten:

- erhöhter Verlust von Wasser und Salzen (Elektrolytverluste), insbesondere Kaliumverluste. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden (den Herzmuskel stärkende Arzneimittel), Saluretika (harntreibende Arzneimittel) und Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide).

- Ausscheidung von Eiweiß und roten Blutkörperchen im Harn.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese Einlagerung ist harmlos und bildet sich normalerweise nach dem Absetzen von Sennesblättertee zurück.

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

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Laxans.

7.3 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.

7.4 Gegenanzeigen

Ileus, akut-entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis;
abdominale Schmerzen unbekannter Ursache;
schwere Dehydratation mit Wasser- und Elektrolytverlusten;
Kinder unter 10 Jahren;
Schwangerschaft und Stillzeit.

7.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit Colon irritabile. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Gelb- oder Rotbraunverfärbung des Harns (pH-abhängig) durch Metaboliten. Diese Verfärbung ist nicht klinisch signifikant.
Bei chronischem Gebrauch/Mißbrauch:

- Elektrolytverluste, insbesondere von Kalium. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Saluretika und Nebennierenrindensteroiden.

- Albuminurie und Hämaturie.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese ist harmlos und bildet sich nach Absetzen der Droge normalerweise zurück.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei chronischem Gebrauch oder Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Antiarrhythmika möglich. Kaliumverluste können durch Kombi-

nation mit Saluretika, Nebennierenrindensteroiden und Süßholzwurzel verstärkt werden.

7.7 Warnhinweise

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Zubereitungen aus Sennesblättern sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Sennesblättern ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung

Die maximale tägliche Aufnahme darf nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate betragen.
Diese Dosierung wird mit 2mal täglich einer Tasse eines Teeaufgusses aus je 0,75 g Sennesblättern erreicht.
Die individuell richtige Dosierung ist diejenige, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses. Der Teeaufguß soll abends vor dem Schlafengehen getrunken werden.
Stimulierende Abführmittel dürfen ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) eingenommen werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:
Durchfall mit übermäßigen Wasser- und Elektrolytverlusten (insbesondere Kaliumverluste).
Notfallmaßnahmen:
Elektrolyt- und flüssigkeitsbilanzierende Maßnahmen.

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

1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate haben einen laxierenden Effekt. Es sind zwei unterschiedliche Wirkmechanismen anzunehmen:
1. Beeinflussung der Kolonmotilität (Stimulierung der propulsiven und Hemmung der stationären Kontraktionen); daraus resultiert eine beschleunigte Darmpassage sowie die Verminderung der Flüssigkeitsresorption.
2. Beeinflussung von Sekretionsprozessen (Stimulierung der Schleim- und aktiven Chloridsekretion); daraus resultiert eine erhöhte Flüssigkeitssekretion.
Die Defäkation setzt nach etwa 8-12 Stunden ein.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Untersuchungen zu Sennesblättern bzw. den Zubereitungen daraus liegen nicht vor.
Die meisten Daten beziehen sich auf Zubereitungen aus Sennesfrüchten mit einem Gehalt von 1,4-3,5 % Anthranoiden, die rechnerisch 0,9-2,3 % potentiellem Rhein, 0,05-0,15 % pot. Aloe-Emodin und 0,001-0,006 % pot. Emodin entsprechen bzw. auf die Reinsubstanzen, z.B. Rhein oder die Sennoside A und B.
Die akute Toxizität des so spezifizierten Extraktes wie auch die von Sennosiden war nach oraler Gabe bei Ratten und Mäusen gering. Drogenzubereitungen weisen, vermutlich auf Grund des Gehaltes an Aglykonen, eine höhere Allgemeintoxizität als die reinen Glykoside auf.
Sennoside zeigten keine spezifische Toxizität bei Hunden nach Dosen bis zu 500 mg/kg Körpermasse über 4 Wochen und bei Ratten bis zu 100 mg/kg Körpermasse über 6 Monate.
Ratten und Kaninchen zeigten nach oraler Gabe von Sennosiden keine embryo- oder fetotoxischen Reaktionen; weiterhin waren die postnatale Entwicklung der Jungtiere, das Verhalten der Muttertiere sowie die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten unbeeinflußt. Entsprechende Daten zu Drogenzubereitungen liegen nicht vor.
Ein Sennesextrakt sowie Aloe-Emodin und Emodin waren in vitro mutagen; die Sennoside A und B sowie Rhein dagegen negativ. In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität eines Sennesextraktes, zu Aloe-Emodin und Emodin verliefen negativ.
Untersuchungen zur Kanzerogenität liegen mit einer angereicherten Sennosidfraktion vor, die ca. 40,8 % Anthranoide, davon 35 % Sennoside, entsprechend ca. 25,2 % potentiellem Rhein, 2,3 % pot. Aloe-Emodin, 0,007 % pot. Emodin sowie 142 ppm freies Aloe-Emodin und 9 ppm freies Emodin, enthielt.
In dieser Studie an Ratten über 2 Jahre mit Dosen bis zu 25 mg/kg Körpermasse p.o. wurde keine substanzbedingte Häufung von Tumoren beobachtet.

7.12.3 Pharmakokinetik

Systematische Untersuchungen zur Kinetik von Zubereitungen aus Sennesblättern fehlen. In der Droge vorhandene Aglykone werden bereits im oberen Dünndarm resorbiert. Die ß-glykosidisch gebundenen Glykoside (Sennoside) werden weder im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert noch durch menschliche Verdauungsenzyme gespalten. Erst im Dickdarm werden sie durch bakterielle Enzyme zu dem aktiven Metaboliten Rheinanthron umgewandelt.
Die systemische Verfügbarkeit von Rheinanthron ist sehr gering. Tierexperimentell zeigte radioaktiv markiertes Rheinanthron, das direkt in das Zäkum appliziert wurde, eine Resorption < 10 %. Durch Sauerstoff wird Rheinanthron zu Rhein und Sennidinen oxidiert, die im Blut als Glucuronide und Sulfate nachgewiesen werden können.
Nach oraler Gabe von Sennosiden werden 3-6 % der Metaboliten mit dem Urin und geringe Mengen mit der Galle ausgeschieden. Ca. 90 % der Sennoside werden als polymere Verbindungen (Polychinone) mit den Fäzes ausgeschieden, zusammen mit 2-6 % unveränderten Sennosiden, Sennidinen, Rheinanthron und Rhein.
In pharmakokinetischen Studien am Menschen wurden nach der Gabe von Sennesfrüchtepulver (20 mg Sennoside) über 7 Tage p.o. max. 100 ng Rhein/ml Blut nachgewiesen. Eine Akkumulation von Rhein wurde nicht beobachtet.
Aktive Metaboliten, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine laxierende Wirkung bei gestillten Säuglingen wurde nicht beobachtet. Tierexperimentell ist die Plazentagängigkeit von Rhein äußerst gering.

7.13 Sonstige Hinweise

Keine.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 74 Cascararinde

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Cascararinde

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Nicht geklebte und nicht heißgesiegelte Filterbeutel aus Koch- und Heißfilterpapier, mit einem Baumwollfaden für ein Kleinetikett versehen und einer Klammer aus kupferfreier Aluminiumlegierung verschlossen; Papierumbeutel.
Die Packungsgrößen sind entsprechend den Angaben zur Dosierungsanleitung und zur Dauer der Anwendung therapiegerecht festzulegen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

8699.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete
Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Cascararindentee nicht trinken?

Teeaufgüsse aus Cascararinde dürfen bei Darmverschluß, akut-entzündlichen Erkrankungen des Darmes, z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Blinddarmentzündung, bei Bauchschmerzen unbekannter Ursache sowie bei schwerem Flüssigkeitsmangel im Körper mit Wasser- und Salzverlusten nicht getrunken werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Teeaufgüsse aus Cascararinde dürfen wegen unzureichender toxikologischer Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getrunken werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 10 Jahren dürfen Teeaufgüsse aus Cascararinde nicht trinken.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Cascararinde sollte deshalb nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Cascararinde ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Cascararinde?

Bei andauerndem Gebrauch oder bei Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bestimmter, den Herzmuskel stärkender Arzneimittel (Herzglykoside) sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Mitteln gegen Herzrhythmusstörungen möglich. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln, die die Harnausscheidung steigern (Saluretika), von Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide) oder Süßholzwurzel verstärkt werden.
Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Cascararinde nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da die Teeaufgüsse aus Cascararinde sonst nicht richtig wirken können!

Wieviel von Cascararindentee und wie oft sollten Sie Cascararindentee trinken?

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren trinken 1mal täglich 1 Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses:

0,45 g Cascararinde in einem Aufgußbeutel mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergießen und 10 bis 15 Minuten ziehen lassen.

Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

Wann sollten Sie Cascararindentee trinken?

Sie sollten den Teeaufguß möglichst abends vor dem Schlafengehen trinken. Die Wirkung tritt normalerweise nach 8-12 Stunden ein.

Wie lange sollten Sie Cascararindentee anwenden?

Das stimulierende Abführmittel Cascararindentee darf ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) angewendet werden.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Cascararindentee in zu großen Mengen getrunken wurde?

Bei versehentlicher oder beabsichtigter Überdosierung können schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle

mit Folge von Wasser- und Salzverlusten sowie eventuell starke Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Bei Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend einen Arzt. Er wird entscheiden, welche Gegenmaßnahmen (z.B. Zuführung von Flüssigkeit und Salzen) gegebenenfalls erforderlich sind.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Cascararindentee getrunken oder eine Anwendung vergessen haben?

Holen Sie die vergessene Anwendung nicht nach, sondern führen Sie in einem solchen Fall die Anwendung wie ursprünglich vorgesehen fort.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können nach der Anwendung von Cascararindentee auftreten?

In Einzelfällen können krampfartige Magen-Darm-Beschwerden auftreten. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Durch Abbauprodukte kann es zu einer intensiven Gelbfärbung oder rotbraunen Verfärbung des Harns kommen, die aber vorübergehend und harmlos ist.
Bei andauerndem Gebrauch oder Mißbrauch können auftreten:

- erhöhter Verlust von Wasser und Salzen (Elektrolytverluste), insbesondere Kaliumverluste. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden (den Herzmuskel stärkende Arzneimittel), Saluretika (harntreibende Arzneimittel) und Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide).

- Ausscheidung von Eiweiß und roten Blutkörperchen im Harn.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese Einlagerung ist harmlos und bildet sich normalerweise nach dem Absetzen von Cascararindentee zurück.

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

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Laxans.

7.3 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.

7.4 Gegenanzeigen

Ileus, akut-entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis;
abdominale Schmerzen unbekannter Ursache;
schwere Dehydratation mit Wasser- und Elektrolytverlusten;
Kinder unter 10 Jahren;
Schwangerschaft und Stillzeit.

7.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit Colon irritabile. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Gelb- oder Rotbraunverfärbung des Harns (pH-abhängig) durch Metaboliten. Diese Verfärbung ist nicht klinisch signifikant.
Bei chronischem Gebrauch/Mißbrauch:

- Elektrolytverluste, insbesondere von Kalium. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Saluretika und Nebennierenrindensteroiden.

- Albuminurie und Hämaturie.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese ist harmlos und bildet sich nach Absetzen der Droge normalerweise zurück.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei chronischem Gebrauch oder Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Antiarrhythmika möglich. Kaliumverluste können durch Kombi-

nation mit Saluretika, Nebennierenrindensteroiden und Süßholzwurzel verstärkt werden.

7.7 Warnhinweise

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Zubereitungen aus Cascararinde sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Cascararinde ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung

Die maximale tägliche Aufnahme darf nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate betragen.
Diese Dosierung wird mit einer Tasse eines Teeaufgusses aus 0,45 g Cascararinde erreicht.
Die individuell richtige Dosierung ist diejenige, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses. Der Teeaufguß soll abends vor dem Schlafengehen getrunken werden.
Stimulierende Abführmittel dürfen ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) eingenommen werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:
Durchfall mit übermäßigen Wasser- und Elektrolytverlusten (insbesondere Kaliumverluste).

Notfallmaßnahmen:
Elektrolyt- und flüssigkeitsbilanzierende Maßnahmen.

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

1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate haben einen laxierenden Effekt. Es sind zwei unterschiedliche Wirkmechanismen anzunehmen:
1.Beeinflussung der Kolonmotilität (Stimulierung der propulsiven und Hemmung der stationären Kontraktionen); daraus resultiert eine beschleunigte Darmpassage sowie die Verminderung der Flüssigkeitsresorption.
2.Beeinflussung von Sekretionsprozessen (Stimulierung der Schleim- und aktiven Chloridsekretion); daraus resultiert eine erhöhte Flüssigkeitssekretion.
Die Defäkation setzt nach etwa 8-12 Stunden ein.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Es liegen keine Studien zur akuten sowie zur chronischen Toxizität, ebensowenig zu Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität der Droge bzw. von Drogenzubereitungen vor.
Drogenzubereitungen weisen, vermutlich auf Grund des Gehaltes an Aglykonen, eine höhere Allgemeintoxizität als die reinen Glykoside auf.
Zur in-vitro-Gentoxizität liegen für andere anthranoide Inhaltsstoffe (Aloe-Emodin, Emodin, Physcion und Chrysophanol) teilweise positive Befunde vor.
In frischem Zustand enthält die Droge Anthrone und muß deshalb vor der Verwendung mindestens 1 Jahr gelagert oder unter Luftzutritt und Erwärmen künstlich gealtert werden. Bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch, z.B. frischer Droge, kann starkes Erbrechen, eventuell mit Spasmen einhergehend, auftreten.

7.12.3 Pharmakokinetik

Systematische Untersuchungen zur Kinetik von Zubereitungen aus Cascararinde fehlen. Die ß-glykosidisch gebundenen Glykoside werden weder im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert noch durch menschliche Verdauungsenzyme gespalten; erst im Dickdarm werden sie durch bakterielle Enzyme zu Anthronen als aktiven Metaboliten umgewandelt.
Die in der Droge enthaltenen Aglykone werden bereits im oberen Dünndarm resorbiert.
Aktive Metaboliten anderer Anthranoide, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine laxierende Wirkung bei gestillten Säuglingen wurde nicht beobachtet. Tierexperimentell ist die Plazentagängigkeit von Rhein äußerst gering. Untersuchungen zu Cascararinde sind nicht bekannt.

7.13 Sonstige Hinweise

Keine.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 92 Faulbaumrinde

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Faulbaumrinde

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Nicht geklebte und nicht heißgesiegelte Filterbeutel aus Koch- und Heißfilterpapier, mit einem Baumwollfaden für ein Kleinetikett versehen und einer Klammer aus kupferfreier Aluminiumlegierung verschlossen; Papierumbeutel.
Die Packungsgrößen sind entsprechend den Angaben zur Dosierungsanleitung und zur Dauer der Anwendung therapiegerecht festzulegen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

9399.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Faulbaumrindentee nicht trinken?

Teeaufgüsse aus Faulbaumrinde dürfen bei Darmverschluß, akut-entzündlichen Erkrankungen des Darmes, z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Blinddarmentzündung, bei Bauchschmerzen unbekannter Ursache sowie bei schwerem Flüssigkeitsmangel im Körper mit Wasser- und Salzverlusten nicht getrunken werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Teeaufgüsse aus Faulbaumrinde dürfen wegen unzureichender toxikologischer Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getrunken werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 10 Jahren dürfen Teeaufgüsse aus Faulbaumrinde nicht trinken.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Faulbaumrinde sollte nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Faulbaumrinde ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Faulbaumrinde?

Bei andauerndem Gebrauch oder bei Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bestimmter, den Herzmuskel stärkender Arzneimittel (Herzglykoside) sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Mitteln gegen Herzrhythmusstörungen möglich. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln, die die Harnausscheidung steigern (Saluretika), von Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide) oder Süßholzwurzel verstärkt werden.
Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Faulbaumrinde nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da die Teeaufgüsse aus Faulbaumrinde sonst nicht richtig wirken können!

Wieviel von Faulbaumrindentee und wie oft sollten Sie Faulbaumrindentee trinken?

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren trinken 1mal täglich 1 Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses:

0,5 g Faulbaumrinde in einem Aufgußbeutel mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergießen und 10 bis 15 Minuten ziehen lassen.

Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

Wann sollten Sie Faulbaumrindentee trinken?

Sie sollten den Teeaufguß möglichst abends vor dem Schlafengehen trinken. Die Wirkung tritt normalerweise nach 8-12 Stunden ein.

Wie lange sollten Sie Faulbaumrindentee anwenden?

Das stimulierende Abführmittel Faulbaumrindentee darf ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) angewendet werden.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Faulbaumrindentee in zu großen Mengen getrunken wurde?

Bei versehentlicher oder beabsichtigter Überdosierung können schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle mit Folge von Wasser- und Salzverlusten sowie eventuell starke Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Bei Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend einen Arzt. Er wird entscheiden, welche Gegenmaßnahmen (z.B. Zuführung von Flüssigkeit und Salzen) gegebenenfalls erforderlich sind.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Faulbaumrindentee getrunken oder eine Anwendung vergessen haben?

Holen Sie die vergessene Anwendung nicht nach, sondern führen Sie in einem solchen Fall die Anwendung wie ursprünglich vorgesehen fort.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können nach der Anwendung von Faulbaumrindentee auftreten?

In Einzelfällen können krampfartige Magen-Darm-Beschwerden auftreten. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Durch Abbauprodukte kann es zu einer intensiven Gelbfärbung oder rotbraunen Verfärbung des Harns kommen, die aber vorübergehend und harmlos ist.
Bei andauerndem Gebrauch oder Mißbrauch können auftreten:

- erhöhter Verlust von Wasser und Salzen (Elektrolyt verluste), insbesondere Kaliumverluste. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden (den Herzmuskel stärkende Arzneimittel), Saluretika (harntreibende Arzneimittel) und Cortison ubd cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide).

- Ausscheidung von Eiweiß und roten Blutkörperchen im Harn.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese Einlagerung ist harmlos und bildet sich normalerweise nach dem Absetzen von Faulbaumrindentee zurück.

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

6.9 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Laxans.

7.3 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.

7.4 Gegenanzeigen

Ileus, akut-entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis; abdominale Schmerzen unbekannter Ursache; schwere Dehydratation mit Wasser- und Elektrolytverlusten; Kinder unter 10 Jahren; Schwangerschaft und Stillzeit.

7.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit Colon irritabile. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich. Gelb- oder Rotbraunverfärbung des Harns (pH-abhängig) durch Metaboliten. Diese Verfärbung ist nicht klinisch signifikant.
Bei chronischem Gebrauch/Mißbrauch:

- Elektrolytverluste, insbesondere von Kalium.Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Saluretika und Nebennierenrindensteroiden.

- Albuminurie und Hämaturie.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese ist harmlos und bildet sich nach Absetzen der Droge normalerweise zurück.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei chronischem Gebrauch oder Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Antiarrhythmika möglich. Kaliumverluste können durch Kombi-

nation mit Saluretika, Nebennierenrindensteroiden und Süßholzwurzel verstärkt werden.

7.7 Warnhinweise

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Zubereitungen aus Faulbaumrinde sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Faulbaumrinde ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung

Die maximale tägliche Aufnahme darf nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate betragen.
Diese Dosierung wird mit einer Tasse eines Teeaufgusses aus 0,5 g Faulbaumrinde erreicht.
Die individuell richtige Dosierung ist diejenige, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses. Der Teeaufguß soll abends vor dem Schlafengehen getrunken werden.
Stimulierende Abführmittel dürfen ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) eingenommen werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:
Durchfall mit übermäßigen Wasser- und Elektrolytverlusten (insbesondere Kaliumverluste).
Notfallmaßnahmen:
Elektrolyt- und flüssigkeitsbilanzierende Maßnahmen.

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

1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate haben einen laxierenden Effekt. Es sind zwei unterschiedliche Wirkmechanismen anzunehmen:
1.Beeinflussung der Kolonmotilität (Stimulierung der propulsiven und Hemmung der stationären Kontraktionen); daraus resultiert eine beschleunigte Darmpassage sowie die Verminderung der Flüssigkeitsresorption.
2.Beeinflussung von Sekretionsprozessen (Stimulierung der Schleim- und aktiven Chloridsekretion); daraus resultiert eine erhöhte Flüssigkeitssekretion.
Die Defäkation setzt nach etwa 8-12 Stunden ein.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Es liegen keine Studien zur akuten sowie zur chronischen Toxizität, ebensowenig zu Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität der Droge bzw. von Drogenzubereitungen vor. Verschiedene Faulbaumrindenzubereitungen erwiesen sich als genotoxisch in verschiedenen in-vitro-Systemen (Bakterienmutationstest, Chromosomen-Abberationstest, DNA-Repair-Test an Säugerzellen). In einem Genmutationstest mit Säugerzellen wurde kein Anstieg der Mutationen beobachtet. Für Emodin wurden Hinweise auf ein genotoxisches Potential in verschiedenen Systemen (Bakterien und Säugerzellen in vitro) beobachtet. Für andere Anthrachinone (Aloe-Emodin, Physcion und Chrysophanol) liegen teilweise positive Befunde vor.
In frischem Zustand enthält die Droge Anthrone und muß deshalb vor der Verwendung mindestens 1 Jahr gelagert oder unter Luftzutritt und Erwärmen künstlich gealtert werden. Bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch, z.B. von frischer Droge, kann starkes Erbrechen, eventuell mit Spasmen einhergehend, auftreten.

7.12.3 Pharmakokinetik

Systematische Untersuchungen zur Kinetik von Zubereitungen aus Faulbaumrinde fehlen. Die ß-glykosidisch gebundenen Glykoside Frangulin und Glucofrangulin werden weder im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert noch durch menschliche Verdauungsenzyme gespalten; erst im Dickdarm werden sie durch bakterielle Enzyme zu dem aktivem Metaboliten Emodinanthron umgewandelt.
Die in der Droge enthaltenen Aglykone werden bereits im oberen Dünndarm resorbiert.
Nach Einnahme von Faulbaumrindenextrakt beim Menschen wurden Rhein, Emodin und Spuren von Chrysophanol im Urin gefunden.

Aktive Metaboliten anderer Anthranoide, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine laxierende Wirkung bei gestillten Säuglingen wurde nicht beobachtet. Tierexperimentell ist die Plazentagängigkeit von Rhein äußerst gering. Untersuchungen zu Faulbaumrinde sind nicht bekannt.

7.13 Sonstige Hinweise

Keine.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 119 Kreuzdornbeeren

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Kreuzdornbeeren

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 glättem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

Die Packungsgrößen sind entsprechend den Angaben zur Dosierungsanleitung und zur Dauer der Anwendung therapiegerecht festzulegen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1089.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Kreuzdornbeerentee nicht trinken?

Teeaufgüsse aus Kreuzdornbeeren dürfen bei Darmverschluß, akut-entzündlichen Erkrankungen des Darmes, z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Blinddarmentzündung, bei Bauchschmerzen unbekannter Ursache sowie bei schwerem Flüssigkeitsmangel im Körper mit Wasser- und Salzverlusten nicht getrunken werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Teeaufgüsse aus Kreuzdornbeeren dürfen wegen unzureichender toxikologischer Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getrunken werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 10 Jahren dürfen Teeaufgüsse aus Kreuzdornbeeren nicht trinken.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Kreuzdornbeeren sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Kreuzdornbeeren ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Kreuzdornbeeren?

Bei andauerndem Gebrauch oder bei Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bestimmter, den Herzmuskel stärkender Arzneimittel (Herzglykoside) sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Mitteln gegen Herzrhythmusstörungen möglich. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln, die die Harnausscheidung steigern (Saluretika), von Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide) oder Süßholzwurzel verstärkt werden.
Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Kreuzdornbeeren nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da die Teeaufgüsse aus Kreuzdornbeeren sonst nicht richtig wirken können!

Wieviel von Kreuzdornbeerentee und wie oft sollten Sie Kreuzdornbeerentee trinken?

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren trinken 2mal täglich 1 Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses:

Etwa 1/2 Teelöffel voll (ca. 2 g) Kreuzdornbeeren oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen. Nach 10 bis 15 Minuten wird die Flüssigkeit gegebenenfalls durch ein Teesieb abgegossen.

Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

Wann sollten Sie Kreuzdornbeerentee trinken?

Sie sollten den Teeaufguß möglichst abends vor dem Schlafengehen trinken. Die Wirkung tritt normalerweise nach 8-12 Stunden ein.

Wie lange sollten Sie Kreuzdornbeerentee anwenden?

Das stimulierende Abführmittel Kreuzdornbeerentee darf ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) angewendet werden.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Kreuzdornbeerentee in zu großen Mengen getrunken wurde?

Bei versehentlicher oder beabsichtigter Überdosierung können schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle mit Folge von Wasser- und Salzverlusten sowie eventuell starke Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Bei Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend einen Arzt. Er wird entscheiden, welche Gegenmaßnahmen (z.B. Zuführung von Flüssigkeit und Salzen) gegebenenfalls erforderlich sind.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Kreuzdornbeerentee getrunken oder eine Anwendung vergessen haben?

Holen Sie die vergessene Anwendung nicht nach, sondern führen Sie in einem solchen Fall die Anwendung wie ursprünglich vorgesehen fort.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können nach der Anwendung von Kreuzdornbeerentee auftreten?

In Einzelfällen können krampfartige Magen-Darm-Beschwerden auftreten. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Durch Abbauprodukte kann es zu einer intensiven Gelbfärbung oder rotbraunen Verfärbung des Harns kommen, die aber vorübergehend und harmlos ist.
Bei andauerndem Gebrauch oder Mißbrauch können auftreten:

- erhöhter Verlust von Wasser und Salzen (Elektrolytverluste), insbesondere Kaliumverluste. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden (den Herzmuskel stärkende Arzneimittel), Saluretika (harntreibende Arzneimittel) und Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide).

- Ausscheidung von Eiweiß und roten Blutkörperchen im Harn.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese Einlagerung ist harmlos und bildet sich normalerweise nach dem Absetzen von Kreuzdornbeerentee zurück.

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

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Laxans.

7.3 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.

7.4 Gegenanzeigen

Ileus, akut-entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis;
abdominale Schmerzen unbekannter Ursache;
schwere Dehydratation mit Wasser- und Elektrolytverlusten;
Kinder unter 10 Jahren;
Schwangerschaft und Stillzeit.

7.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit Colon irritabile. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Gelb- oder Rotbraunverfärbung des Harns (pH-abhängig) durch Metaboliten. Diese Verfärbung ist nicht klinisch signifikant.
Bei chronischem Gebrauch/Mißbrauch:

- Elektrolytverluste, insbesondere von Kalium.
  Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Saluretika und Nebennierenrindensteroiden.

- Albuminurie und Hämaturie.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese ist harmlos und bildet sich nach Absetzen der Droge normalerweise zurück.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei chronischem Gebrauch oder Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Antiarrhythmika möglich. Kaliumverluste können durch Kombina-

tion mit Saluretika, Nebennierenrindensteroiden und Süßholzwurzel verstärkt werden.

7.7 Warnhinweise

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Zubereitungen aus Kreuzdornbeeren sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Kreuzdornbeeren ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung

Die maximale tägliche Aufnahme darf nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate betragen.
Diese Dosierung wird mit 2mal täglich einer Tasse eines Teeaufgusses aus je 2 g Kreuzdornbeeren erreicht.
Die individuell richtige Dosierung ist diejenige, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses. Der Teeaufguß soll abends vor dem Schlafengehen getrunken werden.
Stimulierende Abführmittel dürfen ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) eingenommen werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:
Durchfall mit übermäßigen Wasser- und Elektrolytverlusten (insbesondere Kaliumverluste).
Notfallmaßnahmen:
Elektrolyt- und flüssigkeitsbilanzierende Maßnahmen.

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

1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate haben einen laxierenden Effekt. Es sind zwei unterschiedliche Wirkmechanismen anzunehmen:
1.Beeinflussung der Kolonmotilität (Stimulierung der propulsiven und Hemmung der stationären Kontraktionen); daraus resultiert eine beschleunigte Darmpassage sowie die Verminderung der Flüssigkeitsresorption.
2.Beeinflussung von Sekretionsprozessen (Stimulierung der Schleim- und aktiven Chloridsekretion); daraus resultiert eine erhöhte Flüssigkeitssekretion.
Die Defäkation setzt nach etwa 8-12 Stunden ein.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Es liegen keine Studien zur akuten sowie zur chronischen Toxizität, ebensowenig zu Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität der Droge bzw. von Drogenzubereitungen vor.
Drogenzubereitungen weisen, vermutlich auf Grund des Gehaltes an Aglykonen, eine höhere Allgemeintoxizität als die reinen Glykoside auf.
Zur in-vitro-Gentoxizität liegen für andere anthranoide Inhaltsstoffe (Emodin, Physcion und Chrysophanol) teilweise positive Befunde vor.

7.12.3 Pharmakokinetik

Systematische Untersuchungen zur Kinetik von Zubereitungen aus Kreuzdornbeeren fehlen. Die ß-glykosidisch gebundenen Glykoside werden weder im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert noch durch menschliche Verdauungsenzyme gespalten; erst im Dickdarm werden sie durch bakterielle Enzyme zu Anthronen als aktiven Metaboliten umgewandelt.
Die in der Droge enthaltenen Aglykone werden bereits im oberen Dünndarm resorbiert.
Aktive Metaboliten anderer Anthranoide, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine laxierende Wirkung bei gestillten Säuglingen wurde nicht beobachtet. Tierexperimentell ist die Plazentagängigkeit von Rhein äußerst gering. Untersuchungen zu Kreuzdornbeeren sind nicht bekannt.

7.13 Sonstige Hinweise

Keine.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd.Nr. 142 Paracetamol-Kapseln 500 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Kapseln 500 mg

2 Darreichungsform

Kapseln

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

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

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 45 min müssen mindestens 75 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Paracetamol aufgelöst sein.

Prüfflüssigkeit: 900 ml Wasser
Apparatur: Blattrührer
Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min
Zeitdauer: 45 min
Bestimmungsmethode: UV-Vis-Spektroskopie (AB.V.6.19)

Die Absorption der filtrierten und - wenn erforderlich - mit der Prüfflüssigkeit in geeigneter Weise verdünnten Untersuchungslösung wird im Maximum bei etwa 249 nm gegen die Prüfflüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit gemessen. Die Berechnung der Menge des gelösten Wirkstoffs erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung bekannten Gehalts eines als Standard geeigneten Paracetamols.

3.3 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent.

3.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Paracetamol.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.

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

3599.99.99

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.

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-Kapseln 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-Kapseln 500 mg nicht einnehmen?

Sie dürfen Paracetamol-Kapseln 500 mg nicht einnehmen bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Kapseln 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?

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 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 oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt 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-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 vom Gehirn ausgehende Krampfanfälle [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	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
bis 40 kg	10 bis 12 Jahre	1 Kaps.	4 Kaps.
über 40 kg	älter als 12 Jahre	1 bis 2 Kaps.	maximal 8 Kaps.

Die Einnahme kann in Abständen von 4-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal 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 3-4 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 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-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 Einnahme (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 Einnahme 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, 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 Dosisintervall oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden bei

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

Hinweis:
Paracetamol-Kapseln 500 mg sind nicht geeignet für Kinder unter 10 Jahren. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Paracetamol sollte 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-Kapseln 500 mg werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10-15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.
Die Gabe kann in Abständen von 4-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
bis 40 kg	10 bis 12 Jahre	1 Kaps.	4 Kaps.
über 40 kg	älter als 12 Jahre	1 bis 2 Kaps.	maximal 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 (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 innerhalb der ersten 6 Stunden eine Magenspülung und in den ersten 8 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z.B. N-Acetylcystein 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 zerebralen 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 200-300 µg/ml nach 4 Stunden, 100-150 µg/ml nach 8 Stunden, 50-80 µg/ml nach 12 Stunden und 30-45 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 nicht in höheren Dosen eingenommen werden. Fälle von reversibler, aktiver, chronischer 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 me-

thodischer 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:

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d.h. nichttoxischen Dosisbereich.
Aus Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nichthepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

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 7o und 9o %. Maximale Plasmakonzentrationen werden in Abhängigkeit von der Rezeptur der Kapseln nach 0,5-1,5 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 1,5-2,5 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 (4-6 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr

2 Darreichungsform

Zäpfchen

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 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent.

3.3 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.

3.4 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr nicht anwenden?

Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Anwendungabständen 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden.
Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr sind für Neugeborene nicht geeignet. Hierfür stehen Präparate mit einem geringeren Wirkstoffgehalt in Form von Saft oder Pulver 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-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 vom Gehirn ausgehende Krampfanfälle [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 Paracetmol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr anwenden?

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
bis 7 kg	bis 1/2 Jahr	1 Zäpfchen	3 Zäpfchen
bis 10 kg	bis 1 Jahr	1 Zäpfchen	4 Zäpfchen

Die Anwendung kann in Abständen von 6-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr in größeren Anwendungsabständen oder in verminderter Menge angewendet werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muß mindestens 6 Stunden betragen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr anwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3-4 Tage an.

6.7 Anwendungsfehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr in zu großen Mengen angewendet wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 auf-

treten. 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 der Anwendung 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 der Anwendung beobachten, sollen Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr **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 und Kleinkinder bis 1 Jahr .

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).

Hinweis:
Paracetamol-Zäpfchen 125 mg für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr sind für Neugeborene nicht geeignet. Hierfür stehen Präparate mit einem geringeren Wirkstoffgehalt in Form von Saft oder Pulver zur Verfügung.

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 Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z.B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u.a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt 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 für Säuglinge und Kleinkinder bis 1 Jahr werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10-15 mg Paracetamol /kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.
Die Gabe kann in Abständen von 6-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
bis 7 kg	bis 1/2 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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muß mindestens 6 Stunden betragen.

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

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-Acetylcystein 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 zerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endoge-

ner 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 200-300 µg/ml nach 4 Stunden, 100-150 µg/ml nach 8 Stunden, 50-80 µg/ml nach 12 Stunden und 30-45 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, aktiver, chronischer 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.

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, Au-

stralien) gesunken. Das nephrotoxische Risiko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d.h. nichttoxischen Dosisbereich.
Aus Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nichthepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

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 68-88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3-4 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 1,5-2,5 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 (4-6 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 für Kinder von 1-6 Jahren

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren

2 Darreichungsform

Zäpfchen

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 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent.

3.3 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.

3.4 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 für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren nicht anwenden?

Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren 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.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren sind nicht geeignet für Säuglinge. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft, Pulver oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt 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-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren 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 vom Gehirn ausgehende Krampfanfälle [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 für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren anwenden?

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
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 6-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal 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 für Kinder von 1-6 Jahren in größeren Anwendungabständen oder in verminderter Menge angewendet werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren 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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muß mindestens 6 Stunden betragen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren anwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3-4 Tage an.

6.7 Anwendungsfehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren in zu großen Mengen angewendet wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren können anfangs (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Schläfrigkeit und allgemeines Krankheits-

gefühl 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 für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren 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 der Anwendung 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 der Anwendung beobachten, sollen Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren 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 für Kinder von 1-6 Jahren **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).

Hinweis:
Paracetamol-Zäpfchen 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren sind nicht geeignet für Säuglinge. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft, Pulver oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

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 Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z.B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u.a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt 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 für Kinder von 1-6 Jahren werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10-15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis. Die Gabe kann in Abständen von 6-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muß mindestens 6 Stunden betragen.

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

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-Acetylcystein 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 zerebralen 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

200-300 µg/ml nach 4 Stunden, 100-150 µg/ml nach 8 Stunden, 50-80 µg/ml nach 12 Stunden und 30-45 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, aktiver, chronischer 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.

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:

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d. h. nichttoxischen Dosisbereich.
Aus Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nichthepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

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 68-88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3-4 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-Aceyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5-2,5 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 (4-6 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 für Kinder von 6-14 Jahren

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren

2 Darreichungsform

Zäpfchen

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 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent.

3.3 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.

3.4 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 für Kinder von 6-14 Jahren 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 für Kinder von 6-14 Jahren nicht anwenden?

Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren 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 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Anwendungabständen 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 für Kinder von 6-14 Jahren sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren 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.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren sind nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt 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-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren 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 vom Gehirn ausgehende Krampfanfälle [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 für Kinder von 6-14 Jahren 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 für Kinder von 6-14 Jahren 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 für Kinder von 6-14 Jahren 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 für Kinder von 6-14 Jahren nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren anwenden?

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
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 als12 Jahre	1 bis 2 Zäpfchen	maximal 8 Zäpfchen

Die Anwendung kann in Abständen von 6-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal 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 für Kinder von 6-14 Jahren in größeren Anwendungabständen oder in verminderter Menge angewendet werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren 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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muß mindestens 6 Stunden betragen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren anwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3-4 Tage an.

6.7 Anwendungsfehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren in zu großen Mengen angewendet wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren 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 für Kinder von 6-14 Jahren 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 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren 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 für Kinder von 6-14 Jahren 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 weni-

ger 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 für Kinder von 6-14 Jahren 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 der Anwendung 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 der Anwendung beobachten, sollen Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren 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 für Kinder von 6-14 Jahren **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 von 6 bis 14 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).

Hinweis:
Paracetamol-Zäpfchen 500 mg für Kinder von 6-14 Jahren sind nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

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 Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z.B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u.a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt 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 für Kinder von 6-14 Jahren werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10-15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis. Die Gabe kann in Abständen von 6-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
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	maximal 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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muß mindestens 6 Stunden betragen.

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

Die Anwendung überhöhter Dosen von Paracetamol kann es zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24-48 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-Acetylcystein 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 Wirkungsmechanis-

mus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der zerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

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 200-300 µg/ml nach 4 Stunden, 100-150 µg/ml nach 8 Stunden, 50-80 µg/ml nach 12 Stunden und 30-45 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, aktiver, chronischer 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.

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-Nephropa-

thie 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:

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d.h. nichttoxischen Dosisbereich.
Aus Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nichthepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

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 68-88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3-4 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 1,5-2,5 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 (4-6 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene

2 Darreichungsform

Zäpfchen

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 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent.

3.3 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.

3.4 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.

6.2 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber.

Hinweis:
Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes oder Zahnarztes angewendet werden.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene nicht anwenden?

Sie dürfen Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im folgenden wird beschrieben, wann Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Anwendungabständen 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 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene sollten nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sie sollten Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene sind nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt 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-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 vom Gehirn ausgehende Krampfanfälle [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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene sonst nicht richtig wirken können.

Wieviel und wie oft sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene anwenden?

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag ((24 Stunden)
über 40 kg	ab 14 Jahren	1 Zäpfchen	4 Zäpfchen

Die Anwendung kann in Abständen von 6-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4 mal pro Tag.

Hinweis:

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei angeborenem vermehrten Bilirubin-Gehalt des Blutes (Gilbert-Syndrom oder Meulengracht-Krankheit) müssen Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene in größeren Anwendungabständen oder in verminderter Menge angewendet werden.

Wie und wann sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muß mindestens 6 Stunden betragen.

Wie lange sollten Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene anwenden?

Wenden Sie Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3-4 Tage an.

6.7 Anwendungsfehler und Überdosierungen

Was ist zu tun, wenn Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene in zu großen Mengen angewendet wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei Überdosierung mit Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene **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).

Hinweis:
Paracetamol-Zäpfchen 1 g für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene sind nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

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 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 Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z.B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u.a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt 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 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene werden in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert, in der Regel mit 10-15 mg Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.
Die Gabe kann in Abständen von 6-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag ((24 Stunden)
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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muß mindestens 6 Stunden betragen.

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

Die Anwendung überhöhter Dosen von Paracetamol kann es zu Intoxikationserscheinungen mit einer Latenz von 24-48 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-Acetylcystein 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 zerebralen 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

200-300 µg/ml nach 4 Stunden, 100-150 µg/ml nach 8 Stunden, 50-80 µg/ml nach 12 Stunden und 30-45 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, aktiver, chronischer 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.

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:

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d.h. nichttoxischen Dosisbereich.
Aus Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nichthepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

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 68-88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3-4 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 toxi-schen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxilierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5-2,5 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 (4-6 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. 147 Paracetamol-Tabletten 500 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Paracetamol-Tabletten 500 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiße, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchkerbe.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Paracetamol aufgelöst sein.

Prüfflüssigkeit: 900 ml Phosphat-Pufferlösung pH 5,8 [1)]
Apparatur: Blattrührer
Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min
Zeitdauer: 30 min
Bestimmungsmethode: UV-Vis-Spektroskopie (AB.V.6.19)

Die Absorption der filtrierten und - wenn erforderlich - mit der Prüfflüssigkeit in geeigneter Weise verdünnten Untersuchungslösung wird im Maximum bei etwa 249 nm gegen die Prüfflüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit gemessen. Die Berechnung der Menge des gelösten Wirkstoffs erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung bekannten Gehalts eines als Standard geeigneten Paracetamols.

3.3 Prüfung auf Reinheit

4-Aminophenol: höchstens 0,1 Prozent.

---

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.

3.4 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Paracetamol.

Für die Haltbarkeitsdauer: mindestens 90,0 Prozent der deklarierten Menge Paracetamol.

3.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 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

3599.99.98

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweis:
Paracetamol-Tabletten 500 mg sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis eingenommen werden.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
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 mit geringerem Wirkstoffgehalt 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 vom Gehirn ausgehende Krampfanfälle [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-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	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
22 bis 30 kg	6 bis 9 Jahre	1/2 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.	maximal 8 Tabl.

Die Einnahme kann in Abständen von 4-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal 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 3-4 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 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-Tabletten 500 mg richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

<u>Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Paracetamol-Tabletten 500 mg eingenommen oder die Einnahme vergessen haben?</u>

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

<u>Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?</u>

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

Bei plötzlicher Beendigung der Einnahme (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 Einnahme 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 dieer 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, 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).

Hinweis:
Paracetamol-Tabletten 500 mg sind nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Hierfür stehen Präparate in Form von Saft oder Zäpfchen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Paracetamol sollte 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 10-15 mg

Paracetamol/kg Körpermasse als Einzeldosis, bis 50 mg/kg Körpermasse als Tagesgesamtdosis.
Die Gabe kann in Abständen von 4-8 Stunden wiederholt werden bis zu 3-4mal pro Tag.

Körpermasse	Alter	Einzeldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Stunden)
22 bis 30 kg	6 bis 9 Jahre	1/2 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.	maximal 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 24-48 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 innerhalb der ersten 6 Stunden eine Magenspülung und in den ersten 8 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z.B. N-Acetylcystein 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 zerebralen 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 200-300 µg/ml nach 4 Stunden, 100-150 µg/ml nach 8 Stunden, 50-80 µg/ml nach 12 Stunden und 30-45 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 nicht in höheren Dosen eingenommen werden. Fälle von reversibler, aktiver, chronischer 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:

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d.h. nichttoxischen Dosisbereich.
Aus Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nichthepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

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 0,5-1,5 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 1,5-2,5 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 (4-6 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. 157 Rhabarberwurzel

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Rhabarberwurzel

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 Pergamyn 40 g/m^2.

Die Packungsgrößen sind entsprechend den Angaben zur Dosierungsanleitung und zur Dauer der Anwendung therapiegerecht festzulegen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1189.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Rhabarberwurzeltee nicht trinken?

Teeaufgüsse aus Rhabarberwurzel dürfen bei Darmverschluß, akut-entzündlichen Erkrankungen des Darmes, z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Blinddarmentzündung, bei Bauchschmerzen unbekannter Ursache sowie bei schwerem Flüssigkeitsmangel im Körper mit Wasser- und Salzverlusten nicht getrunken werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Teeaufgüsse aus Rhabarberwurzel dürfen wegen unzureichender toxikologischer Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getrunken werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 10 Jahren dürfen Teeaufgüsse aus Rhabarberwurzel nicht trinken.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Rhabarberwurzel sollte nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Rhabarberwurzel ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Rhabarberwurzel?

Bei andauerndem Gebrauch oder bei Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bestimmter, den Herzmuskel stärkender Arzneimittel (Herzglykoside) sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Mitteln gegen Herzrhythmusstörungen möglich. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln, die die Harnausscheidung steigern (Saluretika), von Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide) oder Süßholzwurzel verstärkt werden.
Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Rhabarberwurzel nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da die Teeaufgüsse aus Rhabarberwurzel sonst nicht richtig wirken können!

<u>Wieviel von Rhabarberwurzeltee und wie oft sollten Sie Rhabarberwurzeltee trinken?</u>

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren trinken 1mal täglich 1 Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses:

Etwa 1/2 Teelöffel voll (ca. 1,65 g) Rhabarberwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen. Nach 10 bis 15 Minuten wird die Flüssigkeit gegebenenfalls durch ein Teesieb abgegossen.

Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

<u>Wann sollten Sie Rhabarberwurzeltee trinken?</u>

Sie sollten den Teeaufguß möglichst abends vor dem Schlafengehen trinken. Die Wirkung tritt normalerweise nach 8-12 Stunden ein.

<u>Wie lange sollten Sie Rhabarberwurzeltee anwenden?</u>

Das stimulierende Abführmittel Rhabarberwurzeltee darf ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) angewendet werden.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

<u>Was ist zu tun, wenn Rhabarberwurzeltee in zu großen Mengen getrunken wurde?</u>

Bei versehentlicher oder beabsichtigter Überdosierung können schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle mit Folge von Wasser- und Salzverlusten sowie eventuell starke Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Bei Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend einen Arzt. Er wird entscheiden, welche Gegenmaßnahmen (z.B. Zuführung von Flüssigkeit und Salzen) gegebenenfalls erforderlich sind.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Rhabarberwurzeltee getrunken oder eine Anwendung vergessen haben?

Holen Sie die vergessene Anwendung nicht nach, sondern führen Sie in einem solchen Fall die Anwendung wie ursprünglich vorgesehen fort.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können nach der Anwendung von Rhabarberwurzeltee auftreten?

In Einzelfällen können krampfartige Magen-Darm-Beschwerden auftreten. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Durch Abbauprodukte kann es zu einer intensiven Gelbfärbung oder rotbraunen Verfärbung des Harns kommen, die aber vorübergehend und harmlos ist.
Bei andauerndem Gebrauch oder Mißbrauch können auftreten:

- erhöhter Verlust von Wasser und Salzen (Elektrolytverluste), insbesondere Kaliumverluste. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden (den Herzmuskel stärkende Arzneimittel), Saluretika (harntreibende Arzneimittel) und Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide).

- Ausscheidung von Eiweiß und roten Blutkörperchen im Harn.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese Einlagerung ist harmlos und bildet sich normalerweise nach dem Absetzen von Rhabarberwurzeltee zurück.

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

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Laxans.

7.3 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.

7.4 Gegenanzeigen

Ileus, akut-entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis;
abdominale Schmerzen unbekannter Ursache;
schwere Dehydratation mit Wasser- und Elektrolytverlusten;
Kinder unter 10 Jahren;
Schwangerschaft und Stillzeit.

7.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit Colon irritabile. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Gelb- oder Rotbraunverfärbung des Harns (pH-abhängig) durch Metaboliten. Diese Verfärbung ist nicht klinisch signifikant.
Bei chronischem Gebrauch/Mißbrauch:

- Elektrolytverluste, insbesondere von Kalium.
  Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Saluretika und Nebennierenrindensteroiden.

- Albuminurie und Hämaturie.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese ist harmlos und bildet sich nach Absetzen der Droge normalerweise zurück.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei chronischem Gebrauch oder Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Antiarrhythmika möglich. Kaliumverluste können durch Kombi-

nation mit Saluretika, Nebennierenrindensteroiden und Süßholzwurzel verstärkt werden.

7.7 Warnhinweise

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Zubereitungen aus Rhabarberwurzel sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Rhabarberwurzel ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung

Die maximale tägliche Aufnahme darf nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate betragen.
Diese Dosierung wird mit einer Tasse eines Teeaufgusses aus 1,65 g Rhabarberwurzel erreicht.
Die individuell richtige Dosierung ist diejenige, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses. Der Teeaufguß soll abends vor dem Schlafengehen getrunken werden.
Stimulierende Abführmittel dürfen ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) eingenommen werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:
Durchfall mit übermäßigen Wasser- und Elektrolytverlusten (insbesondere Kaliumverluste).
Notfallmaßnahmen:
Elektrolyt- und flüssigkeitsbilanzierende Maßnahmen.

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

1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate haben einen laxierenden Effekt. Es sind zwei unterschiedliche Wirkmechanismen anzunehmen:
1.Beeinflussung der Kolonmotilität (Stimulierung der propulsiven und Hemmung der stationären Kontraktionen); daraus resultiert eine beschleunigte Darmpassage sowie die Verminderung der Flüssigkeitsresorption.
2.Beeinflussung von Sekretionsprozessen (Stimulierung der Schleim- und aktiven Chloridsekretion); daraus resultiert eine erhöhte Flüssigkeitssekretion.
Die Defäkation setzt nach etwa 8-12 Stunden ein.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Es liegen keine Studien zur akuten sowie zur chronischen Toxizität, ebensowenig zu Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität der Droge bzw. von Drogenzubereitungen vor.
Drogenzubereitungen weisen, vermutlich auf Grund des Gehaltes an Aglykonen, eine höhere Allgemeintoxizität als die reinen Glykoside auf.
Zur in-vitro-Gentoxizität liegen für andere anthranoide Inhaltsstoffe (Aloe-Emodin, Emodin, Physcion und Chrysophanol) teilweise positive Befunde vor.

7.12.3 Pharmakokinetik

Systematische Untersuchungen zur Kinetik von Zubereitungen aus Rhabarberwurzel fehlen. Die ß-glykosidisch gebundenen Glykoside werden weder im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert noch durch menschliche Verdauungsenzyme gespalten; erst im Dickdarm werden sie durch bakterielle Enzyme zu Anthronen als aktiven Metaboliten umgewandelt.
Die in der Droge enthaltenen Aglykone werden bereits im oberen Dünndarm resorbiert.
Aktive Metaboliten, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine laxierende Wirkung bei gestillten Säuglingen wurde nicht beobachtet. Tierexperimentell ist die Plazentagängigkeit von Rhein äußerst gering. Untersuchungen zu Rhabarberwurzel sind nicht bekannt.

7.13 Sonstige Hinweise

Keine.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd.Nr. 168 Alexandriner-Sennesfrüchte

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Alexandriner-Sennesfrüchte

2 **Darreichungsform**

Tee

3 **Eigenschaften und Prüfungen**

Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 **Behältnisse**

Nicht geklebte und nicht heißgesiegelte Filterbeutel aus Koch- und Heißfilterpapier, mit einem Baumwollfaden für ein Kleinetikett versehen und einer Klammer aus kupferfreier Aluminiumlegierung verschlossen; Papierumbeutel.
Die Packungsgrößen sind entsprechend den Angaben zur Dosierungsanleitung und zur Dauer der Anwendung therapiegerecht festzulegen.

5 **Kennzeichnung**

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1259.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 **Packungsbeilage**

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Alexandriner-Sennesfrüchtetee nicht trinken?

Teeaufgüsse aus Alexandriner-Sennesfrüchten dürfen bei Darmverschluß, akut-entzündlichen Erkrankungen des Darmes, z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Blinddarmentzündung, bei Bauchschmerzen unbekannter Ursache sowie bei schwerem Flüssigkeitsmangel im Körper mit Wasser- und Salzverlusten nicht getrunken werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Teeaufgüsse aus Alexandriner-Sennesfrüchten dürfen wegen unzureichender toxikologischer Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getrunken werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 10 Jahren dürfen Teeaufgüsse aus Alexandriner-Sennesfrüchten nicht trinken.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Alexandriner-Sennesfrüchte sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Alexandriner-Sennesfrüchten ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Alexandriner-Sennesfrüchten?

Bei andauerndem Gebrauch oder bei Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bestimmter, den Herzmuskel stärkender Arzneimittel (Herzglykoside) sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Mitteln gegen Herzrhythmusstörungen möglich. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln, die die Harnausscheidung steigern (Saluretika), von Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide) oder Süßholzwurzel verstärkt werden.
Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Alexandriner-Sennesfrüchte nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da die Teeaufgüsse aus Alexandriner-Sennesfrüchten sonst nicht richtig wirken können!

Wieviel von Alexandriner-Sennesfrüchtetee und wie oft sollten Sie Alexandriner-Sennesfrüchtetee trinken?

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren trinken 1mal täglich 1 Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses:

0,5 g Alexandriner-Sennesfrüchte in einem Aufgußbeutel mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergießen und 10 bis 15 Minuten ziehen lassen.

Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

Wann sollten Sie Alexandriner-Sennesfrüchtetee trinken?

Sie sollten den Teeaufguß möglichst abends vor dem Schlafengehen trinken. Die Wirkung tritt normalerweise nach 8-12 Stunden ein.

Wie lange sollten Sie Alexandriner-Sennesfrüchtetee anwenden?

Das stimulierende Abführmittel Alexandriner-Sennesfrüchtetee darf ohne ärztlichen Rat nicht über einen

längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) angewendet werden.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Alexandriner-Sennesfrüchtetee in zu großen Mengen getrunken wurde?

Bei versehentlicher oder beabsichtigter Überdosierung können schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle mit Folge von Wasser- und Salzverlusten sowie eventuell starke Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Bei Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend einen Arzt. Er wird entscheiden, welche Gegenmaßnahmen (z.B. Zuführung von Flüssigkeit und Salzen) gegebenenfalls erforderlich sind.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Alexandriner-Sennesfrüchtetee getrunken oder eine Anwendung vergessen haben?

Holen Sie die vergessene Anwendung nicht nach, sondern führen Sie in einem solchen Fall die Anwendung wie ursprünglich vorgesehen fort.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können nach der Anwendung von Alexandriner-Sennesfrüchtetee auftreten?

In Einzelfällen können krampfartige Magen-Darm-Beschwerden auftreten. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Durch Abbauprodukte kann es zu einer intensiven Gelbfärbung oder rotbraunen Verfärbung des Harns kommen, die aber vorübergehend und harmlos ist.
Bei andauerndem Gebrauch oder Mißbrauch können auftreten:

- erhöhter Verlust von Wasser und Salzen (Elektrolytverluste), insbesondere Kaliumverluste. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden (den Herzmuskel stärkende Arzneimittel), Saluretika (harntreibende Arzneimittel) und Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide).

- Ausscheidung von Eiweiß und roten Blutkörperchen im Harn.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese Einlagerung ist harmlos und

bildet sich normalerweise nach dem Absetzen von Sennesfrüchtetee zurück.

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

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Laxans.

7.3 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.

7.4 Gegenanzeigen

Ileus, akut-entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis;
abdominale Schmerzen unbekannter Ursache;
schwere Dehydratation mit Wasser- und Elektrolytverlusten;
Kinder unter 10 Jahren;
Schwangerschaft und Stillzeit.

7.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit Colon irritabile. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Gelb- oder Rotbraunverfärbung des Harns (pH-abhängig) durch Metaboliten. Diese Verfärbung ist nicht klinisch signifikant.
Bei chronischem Gebrauch/Mißbrauch:

- Elektrolytverluste, insbesondere von Kalium.
  Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Saluretika und Nebennierenrindensteroiden.

- Albuminurie und Hämaturie.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese ist harmlos und bildet sich nach Absetzen der Droge normalerweise zurück.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei chronischem Gebrauch oder Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Antiarrhythmika möglich. Kaliumverluste können durch Kombination mit Saluretika, Nebennierenrindensteroiden und Süßholzwurzel verstärkt werden.

7.7 Warnhinweise

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Zubereitungen aus Alexandriner-Sennesfrüchten sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Alexandriner-Sennesfrüchten ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung

Die maximale tägliche Aufnahme darf nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate betragen.
Diese Dosierung wird mit einer Tasse eines Teeaufgusses aus 0,5 g Alexandriner-Sennesfrüchten erreicht.
Die individuell richtige Dosierung ist diejenige, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses. Der Teeaufguß soll abends vor dem Schlafengehen getrunken werden.
Stimulierende Abführmittel dürfen ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) eingenommen werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:
Durchfall mit übermäßigen Wasser- und Elektrolytverlusten (insbesondere Kaliumverluste).
Notfallmaßnahmen:
Elektrolyt- und flüssigkeitsbilanzierende Maßnahmen.

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

1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate haben einen laxierenden Effekt. Es sind zwei unterschiedliche Wirkmechanismen anzunehmen:
1. Beeinflussung der Kolonmotilität (Stimulierung der propulsiven und Hemmung der stationären Kontraktionen); daraus resultiert eine beschleunigte Darmpassage sowie die Verminderung der Flüssigkeitsresorption.
2. Beeinflussung von Sekretionsprozessen (Stimulierung der Schleim- und aktiven Chloridsekretion); daraus resultiert eine erhöhte Flüssigkeitssekretion.
Die Defäkation setzt nach etwa 8-12 Stunden ein.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Die vorliegenden Daten beziehen sich überwiegend auf Zubereitungen aus Sennesfrüchten mit einem Gehalt von 1,4-3,5 % Anthranoiden, die rechnerisch 0,9-2,3 % potentiellem Rhein, 0,05-0,15 % pot. Aloe-Emodin und 0,001-0,006 % pot. Emodin entsprechen bzw. auf die Reinsubstanzen, z.B. Rhein oder die Sennoside A und B. Die akute Toxizität des so spezifizierten Extraktes wie auch die von Sennosiden war nach oraler Gabe bei Ratten und Mäusen gering. Drogenzubereitungen weisen, vermutlich auf Grund des Gehaltes an Aglykonen, eine höhere Allgemeintoxizität als die reinen Glykoside auf. Sennoside zeigten keine spezifische Toxizität bei Hunden nach Dosen bis zu 500 mg/kg Körpermasse über 4 Wochen und bei Ratten bis zu 100 mg/kg Körpermasse über 6 Monate.
Ratten und Kaninchen zeigten nach oraler Gabe von Sennosiden keine embryo- oder fetotoxischen Reaktionen; weiterhin waren die postnatale Entwicklung der Jungtiere, das Verhalten der Muttertiere sowie die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten unbeeinflußt. Entsprechende Daten zu Drogenzubereitungen liegen nicht vor.
Ein Sennesextrakt sowie Aloe-Emodin und Emodin waren in vitro mutagen; die Sennoside A und B sowie Rhein dage-

gen negativ. In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität eines Sennesextraktes, zu Aloe-Emodin und Emodin verliefen negativ.
Untersuchungen zur Kanzerogenität liegen mit einer angereicherten Sennosidfraktion vor, die ca. 40,8% Anthranoide, davon 35 % Sennoside, entsprechend ca. 25,2 % potentiellem Rhein, 2,3 % pot. Aloe-Emodin, 0,007 % pot. Emodin sowie 142 ppm freies Aloe-Emodin und 9 ppm freies Emodin, enthielt.
In dieser Studie an Ratten über 2 Jahre mit Dosen bis zu 25 mg/kg Körpermasse p.o. wurde keine substanzbedingte Häufung von Tumoren beobachtet.

7.12.3 Pharmakokinetik

Systematische Untersuchungen zur Kinetik von Zubereitungen aus Alexandriner-Sennesfrüchten fehlen. In der Droge vorhandene Aglykone werden bereits im oberen Dünndarm resorbiert. Die ß-glykosidisch gebundenen Glykoside (Sennoside) werden weder im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert noch durch menschliche Verdauungsenzyme gespalten. Erst im Dickdarm werden sie durch bakterielle Enzyme zu dem aktiven Metaboliten Rheinanthron umgewandelt.
Die systemische Verfügbarkeit von Rheinanthron ist sehr gering. Tierexperimentell zeigte radioaktiv markiertes Rheinanthron, das direkt in das Zäkum appliziert wurde, eine Resorption < 10 %. Rheinanthron kann zu Rhein und Sennidinen oxidiert werden, die im Blut als Glucuronide und Sulfate nachgewiesen werden können.
Nach oraler Gabe von Sennosiden werden 3-6 % der Metaboliten mit dem Urin und geringe Mengen mit der Galle ausgeschieden. Ca. 90 % der Sennoside werden als polymere Verbindungen (Polychinone) mit den Fäzes ausgeschieden, zusammen mit 2-6 % unveränderten Sennosiden, Sennidinen, Rheinanthron und Rhein.
In pharmakokinetischen Studien am Menschen wurden nach der Gabe von Sennesfrüchtepulver (20 mg Sennoside) über 7 Tage p.o. max. 100 ng Rhein/ml Blut nachgewiesen. Eine Akkumulation von Rhein wurde nicht beobachtet.
Aktive Metaboliten, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine laxierende Wirkung bei gestillten Säuglingen wurde nicht beobachtet. Tierexperimentell ist die Plazentagängigkeit von Rhein äußerst gering.

7.13 Sonstige Hinweise

Keine.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 169 Tinnevelly-Sennesfrüchte

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Tinnevelly-Sennesfrüchte

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Nicht geklebte und nicht heißgesiegelte Filterbeutel aus Koch- und Heißfilterpapier, mit einem Baumwollfaden für ein Kleinetikett versehen und einer Klammer aus kupferfreier Aluminiumlegierung verschlossen; Papierumbeutel.
Die Packungsgrößen sind entsprechend den Angaben zur Dosierungsanleitung und zur Dauer der Anwendung therapiegerecht festzulegen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1269.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Tinnevelly-Sennesfrüchtetee nicht trinken?

Teeaufgüsse aus Tinnevelly-Sennesfrüchten dürfen bei Darmverschluß, akut-entzündlichen Erkrankungen des Darmes, z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Blinddarmentzündung, bei Bauchschmerzen unbekannter Ursache sowie bei schwerem Flüssigkeitsmangel im Körper mit Wasser- und Salzverlusten nicht getrunken werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Teeaufgüsse aus Tinnevelly-Sennesfrüchten dürfen wegen unzureichender toxikologischer Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getrunken werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 10 Jahren dürfen Teeaufgüsse aus Tinnevelly-Sennesfrüchten nicht trinken.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Tinnevelly-Sennesfrüchte sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Tinnevelly-Sennesfrüchten ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Tinnevelly-Sennesfrüchten?

Bei andauerndem Gebrauch oder bei Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bestimmter, den Herzmuskel stärkender Arzneimittel (Herzglykoside) sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Mitteln gegen Herzrhythmusstörungen möglich. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln, die die Harnausscheidung steigern (Saluretika), von Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierensteroide) oder Süßholzwurzel verstärkt werden.
Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Tinnevelly-Sennesfrüchte nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da die Teeaufgüsse aus Tinnevelly-Sennesfrüchten sonst nicht richtig wirken können!

Wieviel von Tinnevelly-Sennesfrüchtetee und wie oft sollten Sie Tinnevelly-Sennesfrüchtetee trinken?

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren trinken 1mal täglich 1 Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses:

0,75 g Tinnevelly-Sennesfrüchte in einem Aufgußbeutel mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergießen und etwa 10 bis 15 Minuten ziehen lassen.

Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

Wann sollten Sie Tinnevelly-Sennesfrüchtetee trinken?

Sie sollten den Teeaufguß möglichst abends vor dem Schlafengehen trinken. Die Wirkung tritt normalerweise nach 8-12 Stunden ein.

Wie lange sollten Sie Tinnevelly-Sennesfrüchtetee anwenden?

Das stimulierende Abführmittel Tinnevelly-Sennesfrüchtetee darf ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) angewendet werden.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Tinnevelly-Sennesfrüchtetee in zu großen Mengen getrunken wurde?

Bei versehentlicher oder beabsichtigter Überdosierung können schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle mit Folge von Wasser- und Salzverlusten sowie eventuell starke Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Bei Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend einen Arzt. Er wird entscheiden, welche Gegenmaßnahmen (z.B. Zuführung von Flüssigkeit und Salzen) gegebenenfalls erforderlich sind.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zuwenig Tinnevelly-Sennesfrüchtetee getrunken oder eine Anwendung vergessen haben?

Holen Sie die vergessene Anwendung nicht nach, sondern führen Sie in einem solchen Fall die Anwendung wie ursprünglich vorgesehen fort.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können nach der Anwendung von Tinnevelly-Sennesfrüchtetee auftreten?

In Einzelfällen können krampfartige Magen-Darm-Beschwerden auftreten. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Durch Abbauprodukte kann es zu einer intensiven Gelbfärbung oder rotbraunen Verfärbung des Harns kommen, die aber vorübergehend und harmlos ist.
Bei andauerndem Gebrauch oder Mißbrauch können auftreten:

- erhöhter Verlust von Wasser und Salzen (Elektrolytverluste), insbesondere Kaliumverluste. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden (den Herzmuskel stärkende Arzneimittel), Saluretika (harntreibende Arzneimittel) und Cortison und cortisonähnlichen Substanzen (Nebennierenrindensteroide).

- Ausscheidung von Eiweiß und roten Blutkörperchen im Harn.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese Einlagerung ist harmlos und bildet sich normalerweise nach dem Absetzen von Sennesfrüchtetee zurück.

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

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Laxans.

7.3 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.

7.4 Gegenanzeigen

Ileus, akut-entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis;
abdominale Schmerzen unbekannter Ursache;
schwere Dehydratation mit Wasser- und Elektrolytverlusten;
Kinder unter 10 Jahren;
Schwangerschaft und Stillzeit.

7.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit Colon irritabile. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich.
Gelb- oder Rotbraunverfärbung des Harns (pH-abhängig) durch Metaboliten. Diese Verfärbung ist nicht klinisch signifikant.
Bei chronischem Gebrauch/Mißbrauch:

- Elektrolytverluste, insbesondere von Kalium.
  Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Saluretika und Nebennierenrindensteroiden.

- Albuminurie und Hämaturie.

- Pigmenteinlagerung in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli). Diese ist harmlos und bildet sich nach Absetzen der Droge normalerweise zurück.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei chronischem Gebrauch oder Mißbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Antiarrhythmika möglich. Kaliumverluste können durch Kombination mit Saluretika, Nebennierenrindensteroiden und Süßholzwurzel verstärkt werden.

7.7 Warnhinweise

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen.
Zubereitungen aus Tinnevelly-Sennesfrüchten sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate nicht zu beheben ist.

Hinweis:
Bei inkontinenten Erwachsenen sollte beim Trinken von Teeaufgüssen aus Tinnevelly-Sennesfrüchten ein längerer Hautkontakt mit dem Kot durch Wechseln der Vorlage vermieden werden.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung

Die maximale tägliche Aufnahme darf nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate betragen.
Diese Dosierung wird mit einer Tasse eines Teeaufgusses aus 0,75 g Tinnevelly-Sennesfrüchten erreicht.
Die individuell richtige Dosierung ist diejenige, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten. Dazu kann gegebenenfalls 1/2 Tasse Teeaufguß bereits ausreichen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses. Der Teeaufguß soll abends vor dem Schlafengehen getrunken werden.

Stimulierende Abführmittel dürfen ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1-2 Wochen) eingenommen werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:
Durchfall mit übermäßigen Wasser- und Elektrolytverlusten (insbesondere Kaliumverluste).

Notfallmaßnahmen:
Elektrolyt- und flüssigkeitsbilanzierende Maßnahmen.

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

1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate haben einen laxierenden Effekt. Es sind zwei unterschiedliche Wirkmechanismen anzunehmen:
1. Beeinflussung der Kolonmotilität (Stimulierung der propulsiven und Hemmung der stationären Kontraktionen); daraus resultiert eine beschleunigte Darmpassage sowie die Verminderung der Flüssigkeitsresorption.
2. Beeinflussung von Sekretionsprozessen (Stimulierung der Schleim- und aktiven Chloridsekretion); daraus resultiert eine erhöhte Flüssigkeitssekretion.
Die Defäkation setzt nach etwa 8-12 Stunden ein.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Die vorliegenden Daten beziehen sich überwiegend auf Zubereitungen aus Sennesfrüchten mit einem Gehalt von 1,4-3,5 % Anthranoiden, die rechnerisch 0,9-2,3 % potentiellem Rhein, 0,05-0,15 % pot. Aloe-Emodin und 0,001-0,006 % pot. Emodin entsprechen bzw. auf die Reinsubstanzen, z.B. Rhein oder die Sennoside A und B. Die akute Toxizität des so spezifizierten Extraktes wie auch die von Sennosiden war nach oraler Gabe bei Ratten und Mäusen gering. Drogenzubereitungen weisen, vermutlich auf Grund des Gehaltes an Aglykonen, eine höhere Allgemeintoxizität als die reinen Glykoside auf.
Sennoside zeigten keine spezifische Toxizität bei Hunden nach Dosen bis zu 500 mg/kg Körpermasse über 4 Wochen und bei Ratten bis zu 100 mg/kg Körpermasse über 6 Monate.
Ratten und Kaninchen zeigten nach oraler Gabe von Sennosiden keine embryo- oder fetotoxischen Reaktionen; weiterhin waren die postnatale Entwicklung der Jungtiere, das Verhalten der Muttertiere sowie die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten unbeeinflußt. Entsprechende Daten zu Drogenzubereitungen liegen nicht vor.
Ein Sennesextrakt sowie Aloe-Emodin und Emodin waren in vitro mutagen; die Sennoside A und B sowie Rhein dage-

gen negativ. In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität eines Sennesextraktes, zu Aloe-Emodin und Emodin verliefen negativ.
Untersuchungen zur Kanzerogenität liegen mit einer angereicherten Sennosidfraktion vor, die ca. 40,8 % Anthranoide, davon 35 % Sennoside, entsprechend ca. 25,2 % potentiellem Rhein, 2,3 % pot. Aloe-Emodin, 0,007 % pot. Emodin sowie 142 ppm freies Aloe-Emodin und 9 ppm freies Emodin, enthielt.
In dieser Studie an Ratten über 2 Jahre mit Dosen bis zu 25 mg/kg Körpermasse p.o. wurde keine substanzbedingte Häufung von Tumoren beobachtet.

7.12.3 Pharmakokinetik

Systematische Untersuchungen zur Kinetik von Zubereitungen aus Tinnevelly-Sennesfrüchten fehlen. In der Droge vorhandene Aglykone werden bereits im oberen Dünndarm resorbiert. Die ß-glykosidisch gebundenen Glykoside (Sennoside) werden weder im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert noch durch menschliche Verdauungsenzyme gespalten. Erst im Dickdarm werden sie durch bakterielle Enzyme zu dem aktiven Metaboliten Rheinanthron umgewandelt.
Die systemische Verfügbarkeit von Rheinanthron ist sehr gering. Tierexperimentell zeigte radioaktiv markiertes Rheinanthron, das direkt in das Zäkum appliziert wurde, eine Resorption < 10 %. Durch Sauerstoff wird Rheinanthron zu Rhein und Sennidinen oxidiert, die im Blut als Glucuronide und Sulfate nachgewiesen werden können.
Nach oraler Gabe von Sennosiden werden 3-6 % der Metaboliten mit dem Urin und geringe Mengen mit der Galle ausgeschieden. Ca. 90 % der Sennoside werden als polymere Verbindungen (Polychinone) mit den Fäzes ausgeschieden, zusammen mit 2-6 % unveränderten Sennosiden, Sennidinen, Rheinanthron und Rhein.
In pharmakokinetischen Studien am Menschen wurden nach der Gabe von Sennesfrüchtepulver (20 mg Sennoside) über 7 Tage p.o. max. 100 ng Rhein/ml Blut nachgewiesen. Eine Akkumulation von Rhein wurde nicht beobachtet.
Aktive Metaboliten, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine laxierende Wirkung bei gestillten Säuglingen wurde nicht beobachtet. Tierexperimentell ist die Plazentagängigkeit von Rhein äußerst gering.

7.13 Sonstige Hinweise

Keine.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

b) die Monographien der laufenden Nummern 58, 59 und 237 wie folgt geändert:

aa) In Ziffer 6.8 „Nebenwirkungen" wird nach dem vierten Absatz jeweils folgender Text eingefügt:

„In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter entzündungshemmender Arzneimittel (nicht-steroidaler Antiphlogistika; zu diesen gehört auch Acetylsalicylsäure) eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.
Wenn während der Anwendung von Acetylsalicylsäure Zeichen einer Infektion (z.B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte daher unverzüglich der Arzt zu Rate gezogen werden."

bb) In Ziffer 7.5 wird nach dem dritten Absatz jeweils folgender Text eingefügt:

„In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika.
Wenn während der Anwendung von Acetylsalicylsäure Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es

ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt."

4. In Teil II, 1. Abschnitt wird nach der laufenden Nummer 15 die laufende Nummer 16 wie folgt angefügt:

„16 Ameisensäure 60% ad us. vet. 2469.99.99"

5. In Teil II, 2. Abschnitt wird nach der Monographie der laufenden Nummer 15 die nachfolgende Monographie mit der laufenden Nummer 16 angefügt:

(folgt Text der Monographie Ameisensäure)

6. In Teil III, 1. Abschnitt wird nach Nummer 23 folgende Nummer 24 angefügt:

„24. Wenn bei Tees, die in Aufgussbeuteln abgefüllt werden sollen, die pro Einzeldosis vorgeschriebene Menge Droge aus verfahrenstechnischen Gründen zu klein sein sollte, kann in geringst nötigem Ausmaß ein Zusatz von geeigneten Hilfsdrogen (z.B. Erdbeerblättern oder Himbeerblättern) als sonstige(r) Bestandteil(e) vorgenommen werden.

Diese Hilfsdrogen müssen den Qualitätsanforderungen des Arzneibuches oder des Deutschen Arzneimittel-Codex in der jeweils gültigen Fassung entsprechen. Sie sind für das Fertigarzneimittel nach Art und Menge anzugeben."

Lfd. Nr. 16 Ameisensäure 60 % ad us. vet.

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Ameisensäure 60 % ad us. vet.

2 **Darreichungsform**

Lösung

3 **Zusammensetzung**

Wirksamer Bestandteil:
Ameisensäure 98 % (m/m) 60,45 g

Sonstiger Bestandteil:
Gereinigtes Wasser zu 100,0 g

4 **Herstellungsvorschrift**

39,55 g gereinigtes Wasser und 60,45 g Ameisensäure 98 % (m/m) werden gemischt. Die Lösung wird in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 **Inprozeß-Kontrollen**

Überprüfung der relativen Dichte (AB.2.2.5):
1,142 - 1,145

6 **Eigenschaften und Prüfungen**

6.1 Ausgangsstoffe

Ameisensäure 98 % (m/m)

Die Substanz muß der Monographie "Ameisensäure 98 Prozent" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, farblose, flüchtige, stark ätzende Flüssigkeit; stechender Geruch.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Die Mischung von 0,5 ml Substanz, 1 ml Citronensäure-Reagenz[1)], 0,05 ml einer 30 %igen Lösung von Natriumacetat R und 3,5 ml Acetanhydrid R wird 5 min lang im Wasserbad von 50 °C erhitzt. Es entwickelt sich eine rote Färbung.

6.2.3 Gehalt

Die Lösung enthält mindestens 59,0 und höchstens 61,0 Prozent (m/m) wasserfreie Ameisensäure.

Bestimmung:
1,000 g Substanz, mit 20 ml Wasser verdünnt, wird nach Zusatz von 1 ml Phenolphthalein-Lösung R mit Natriumhydroxid-Lösung (1 mol · l^{-1}) bis zur Rosafärbung titriert.

1 ml Natriumhydroxid-Lösung (1 mol · l^{-1}) entspricht 46,03 mg CH_2O_2.

6.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Braunglas-Gewindeflaschen mit Schraubkappen aus Polypropylen und Gießringen aus Polyethylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2469.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Verdunsten mit Hilfe eines geeigneten Applikators.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Für Tiere (Bienen).
Wartezeit für Honig: Anwenden nach der letzten Honigernte des Jahres.
Die Lösung verursacht Verätzungen!
Dämpfe nicht einatmen!

---

1) 25 mg Citronensäure R und 0,5 g Acetamid werden in 5 ml Isopropylalkohol R gelöst.

Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.
Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen.
Beim Arbeiten mit Ameisensäure sind Schutzhandschuhe zu tragen.
Vor Licht und Wärme geschützt aufbewahren.
Nicht aufgebrauchte Mengen von Ameisensäure 60 % ad us. vet. sind vor dem Entsorgen stark mit Wasser zu verdünnen (mindestens im Verhältnis 1:10).

9 **Packungsbeilage**

Nach § 11 AMG, insbesondere:

Arzneimittel für Tiere (Bienen).

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antiparasitikum.

9.2 Anwendungsgebiete

Varroatose der Honigbiene (Apis mellifera).

9.3 Gegenanzeigen

Nicht während der Tracht anwenden.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Arbeiten mit Ameisensäure sind Schutzhandschuhe zu tragen.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Es sind keine bekannt.

9.6 Warnhinweise

Ameisensäure 60 % ad us. vet. darf nicht in die Hände von Kindern gelangen.
Die Lösung verursacht Verätzungen.
Dämpfe nicht einatmen.
Bei Berührung mit den Augen, gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.
Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen.

9.7 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben:

Die empfohlene Dosis für ein- bzw. zweizargige Völker liegt im Spätsommer/Herbst (vor der Brutpause) bei 6 - 10 g Ameisensäure 60 % pro Zarge und Tag, im Sommer (nach der Abschleuderung) bei 15-20 g pro Zarge und Tag. Die Minimaldosis von 6 g pro Tag (vor der Brutpause) bzw. 15 g pro Tag (nach der Abschleuderung) darf nicht unterschritten werden. Die Gesamtdo-

sis beträgt 85 g Ameisensäure 60 % pro Zarge und Behandlung.
Das Volumen einer Zarge entspricht rund 40 Litern (~ 40 dm^3). Bei Beutetypen mit abweichendem Volumen ist die Dosis von Ameisensäure 60 % dem vorhandenen Beutevolumen anzupassen.
Der angegebene mittlere Dosisbereich ist einzuhalten. Kurzfistige Überschreitungen der Dosis innerhalb der ersten drei Behandlungstage um bis zu 100 % können toleriert werden.

Art und Dauer der Anwendung:

Die Ameisensäure wird mit Hilfe geeigneter Applikatoren (Verdunstungshilfen) in die Bienenvölker eingebracht. Das Besondere dieser Applikationsform ist die kontinuierliche Verdunstung niedriger Dosen pro Zeiteinheit über einen längeren Zeitraum. Die Verdunstung der Ameisensäure im Bienenvolk hat mit der höchstmöglichen Gleichmäßigkeit über einen Zeitraum von 10 Tagen zu erfolgen.

Beschreibung eines geeigneten Applikators (Beispiel s. Abb.1):
Der Applikator besteht aus einem Kunststoffgefäß (Material: Polypropylen, säurefest, lebensmittelecht) in dessen Vorratsbehälter (1) während der Applikation ein Unterdruck entsteht, sowie einem Auslauf- und Verdunstungsbehälter (2). Vorrats- und Verdunstungsbehälter stehen über eine unmittelbar über dem Boden angeordnete Öffnung (Auslaufbereich, 3) in Verbindung. Ein abnehmbarer Deckel (4) schließt den Verdunstungsbehälter ab, damit keine Bienen oder Fremdkörper in den Verdunstungsbehälter gelangen können. Der Deckel ist mit einem Schlitz für die Verdunstungsfläche versehen.

Der Applikator wird vor der Anwendung im Bienenvolk in einem Leerrahmen durch vorgegebene Lochungen (5) angeschraubt und über die Öffnung in der Seitenwand (3) mit Ameisensäure 60 % befüllt. In den Auslauf- und Verdunstungsbehälter des Applikators wird dann die Verdunstungsfläche (6) aus Papierfilz (Material: Holzschliffpapierfilz, Dicke: 1,5 mm) eingeschoben. Die Verdunstungsfläche beträgt im allgemeinen 18 cm^2, kann aber bei Bedarf (Abweichungen von der Tagesdosis) auf 9 bzw. 30 cm^2 verändert werden. Kurzfristige Abweichungen von der mittleren Tagesdosis um bis zum Doppelten können in den ersten drei Tagen toleriert werden.

Die Verdunstungsfläche ist erst direkt vor Einbringen in das Bienenvolk in den Applikator einzuschieben. Die Ameisensäure steigt nun in der Verdunstungsfläche auf und wird über ihre Oberfläche an die Umgebung abgegeben. Durch die Entstehung eines Unterdruckes im Vorratsbehälter bleibt der Flüssigkeitsspiegel im Verdunstungsbehälter annähernd konstant.

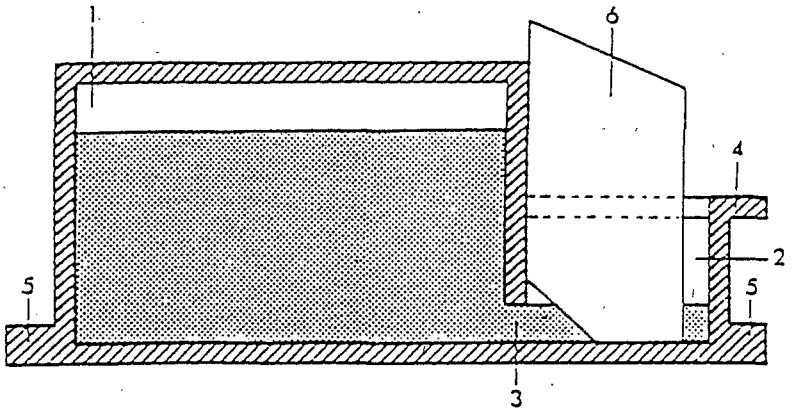

Abbildung 1

Der Applikator wird neben dem Brutnest, möglichst im Anschluß an eine Deckwabe, eingehängt. Einzargige Völker erhalten einen Applikator, zweizargige entsprechend zwei Applikatoren. Das Einhängen erfolgt generell fluglochfern und, bei Zweizargern, in der oberen Zarge in diagonaler Anordnung zur unteren Zarge.

Der Applikator bleibt im Volk bis die Ameisensäure verdunstet ist.

Die Behandlung erfolgt zweimal pro Jahr, einmal direkt nach der Abschleuderung, einmal vor der Brutpause (in Mitteleuropa im Juli bzw. September).

Brut muß während der Behandlung vorhanden sein.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Verdunster entnehmen, Verdunstungsfläche verkleinern.

9.9 Nebenwirkungen

Beim Beachten der Anwendungsempfehlungen sind keine Nebenwirkungen bekannt.

Hinweis:
Jede beobachtete Nebenwirkung ist dem Tierarzt oder Apotheker mitzuteilen.

9.10 Wartezeit

Wartezeit für Honig: Anwenden nach der letzten Honigernte des Jahres.

9.11 Hinweis

Vor Licht und Wärme geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

Arzneimittel für Tiere (Bienen).

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antiparasitikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Varroatose der Honigbiene (Apis mellifera).

10.4 Gegenanzeigen

Nicht während der Tracht anwenden.

10.5 Nebenwirkungen

Beim Beachten der Anwendungsempfehlungen sind keine Nebenwirkungen bekannt.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Es sind keine bekannt.

10.7 Warnhinweise

Ameisensäure 60 % ad us. vet. darf nicht in die Hände von Kindern gelangen.
Die Lösung verursacht Verätzungen.
Dämpfe nicht einatmen.
Bei Berührung mit den Augen, gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.
Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Es sind keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die empfohlene Dosis für ein- bzw. zweizargige Völker liegt im Spätsommer/Herbst (vor der Brutpause) bei 6-10 g Ameisensäure 60 % pro Zarge und Tag, im Sommer (nach der Abschleuderung) bei 15-20 g pro Zarge und Tag. Die Minimaldosis von 6 g pro Tag (vor der Brutpause) bzw. 15 g pro Tag (nach der Abschleuderung) darf nicht unterschritten werden. Die Gesamtdosis beträgt 85 g Ameisensäure 60 % pro Zarge und Behandlung.

Das Volumen einer Zarge entspricht rund 40 Litern (~ 40 dm^3). Bei Beutetypen mit abweichendem Volumen

ist die Dosis von Ameisensäure 60 % dem vorhandenen Beutevolumen anzupassen.
Der angegebene mittlere Dosisbereich ist einzuhalten. Kurzfristige Überschreitungen der Dosis innerhalb der ersten drei Behandlungstage um bis zu 100 % können toleriert werden.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Ameisensäure wird mit Hilfe geeigneter Applikatoren (Verdunstungshilfen) in die Bienenvölker eingebracht. Das Besondere dieser Applikationsform ist die kontinuierliche Verdunstung niedriger Dosen pro Zeiteinheit über einen längeren Zeitraum. Die Verdunstung der Ameisensäure im Bienenvolk hat mit der höchstmöglichen Gleichmäßigkeit über einen Zeitraum von 10 Tagen zu erfolgen.

Beschreibung eines geeigneten Applikators (Beispiel s. Abb.1):
Der Applikator besteht aus einem Kunststoffgefäß (Material: Polypropylen, säurefest, lebensmittelecht) in dessen Vorratsbehälter (1) während der Applikation ein Unterdruck entsteht, sowie einem Auslauf- und Verdunstungsbehälter (2). Vorrats- und Verdunstungsbehälter stehen über eine unmittelbar über dem Boden angeordnete Öffnung (Auslaufbereich, 3) in Verbindung. Ein abnehmbarer Deckel (4) schließt den Verdunstungsbehälter ab, damit keine Bienen oder Fremdkörper in den Verdunstungsbehälter gelangen können. Der Deckel ist mit einem Schlitz für die Verdunstungsfläche versehen.

Der Applikator wird vor der Anwendung im Bienenvolk in einem Leerrahmen durch vorgegebene Lochungen (5) angeschraubt und über die Öffnung in der Seitenwand (3) mit Ameisensäure 60 % befüllt. In den Auslauf- und Verdunstungsbehälter des Applikators wird dann die Verdunstungsfläche (6) aus Papierfilz (Material: Holzschliffpapierfilz, Dicke: 1,5 mm) eingeschoben. Die Verdunstungsfläche beträgt im allgemeinen 18 cm^2, kann aber bei Bedarf (Abweichungen von der Tagesdosis) auf 9 bzw. 30 cm^2 verändert werden. Kurzfristige Abweichungen von der mittleren Tagesdosis um bis zum Doppelten können in den ersten drei Tagen toleriert werden.

Die Verdunstungsfläche ist erst direkt vor Einbringen in das Bienenvolk in den Applikator einzuschieben. Die Ameisensäure steigt nun in der Verdunstungsfläche auf und wird über ihre Oberfläche an die Umgebung abgegeben. Durch die Entstehung eines Unterdruckes im Vorratsbehälter bleibt der Flüssigkeitsspiegel im Verdunstungsbehälter annähernd konstant.

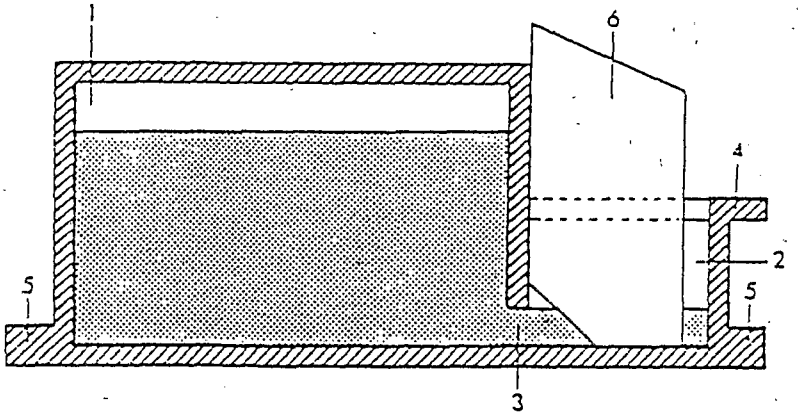

Abbildung 1

Der Applikator wird neben dem Brutnest, möglichst im Anschluß an eine Deckwabe, eingehängt. Einzargige Völker erhalten einen Applikator, zweizargige entsprechend zwei Applikatoren. Das Einhängen erfolgt generell fluglochfern und, bei Zweizargern, in der oberen Zarge in diagonaler Anordnung zur unteren Zarge.
Der Applikator bleibt im Volk bis die Ameisensäure verdunstet ist.
Die Behandlung erfolgt zweimal pro Jahr, einmal direkt nach der Abschleuderung, einmal vor der Brutpause (in Mitteleuropa im Juli bzw. September).
Brut muß während der Behandlung vorhanden sein.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Verdunster entnehmen, Verdunstungsfläche verkleinern.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bei in-vitro-Versuchen mit Ameisensäure wurde bei einer Dosierung von ca. 2500 ppm in der Luft eine Hemmung der Atmung der Varroamilben sowie jüngerer (2- bis 4tägiger) Bienenbrut festgestellt. Sie erfolgte unterschiedlich schnell bis zur Vollständigkeit, was anhand des Sauerstoffverbrauchs der Organismen nachgewiesen werden konnte. Mit der Atmungshemmung tritt eine Übersäuerung des Körpers auf. Unter Praxisbedingungen im Bienenvolk tritt bei der Behandlung mit Ameisensäure bei maximal 500 ppm Ameisensäure in der Luft Atmungshemmung bei Varroa jacobsoni auf. Körpergröße bzw. Atmungsintensität und Empfindlichkeit der Milben und Bienen auf Ameisensäure korrelieren miteinander. Die Milben mit der geringsten Körpermasse und gleichzeitig größten Körperoberfläche, verbunden mit hoher Atmungsintensität, reagieren am empfindlichsten und sind am schnellsten übersäuert. Offenbar wird bei Varroa jacobsoni die Puffer- und Metaboli-

sierungskapazität für Ameisensäure rascher als bei Larven oder Adulten von Apis mellifera überschritten. Die sich einstellende Gewebeübersäuerung könnte die Hemmung der Atmung auslösen. Die selektive Wirkung der Ameisensäure auf Varroa jacobsoni ist damit zumindest teilweise erklärbar. Die Beobachtung, daß Apis mellifera nach 40 Minuten Exposition irreversible Störungen der Lokomotorik aufweisen, läßt neurotoxische Effekte vermuten. Diese können hier wohl nicht auf verminderte oxidative Energieproduktion zurückgeführt werden, wie dies für Ratten angenommen wird.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die LD_{50} von Ameisensäure nach oraler Applikation beträgt für die Maus 1,1 bzw. 1,3 g/kg Körpermasse. Akute Intoxikationen beim Menschen führen nach Überlastung der Eliminations- und Metabolisierungskapazität zu einer Akkumulation von Ameisensäure in den Zellen. Bei der dabei eintretenden Azidose kommt es zu pathologischen Veränderungen im Metabolismus; die Azidose hemmt auch, sehr wahrscheinlich über Cytochrom c, die Zellatmung.

Für den Menschen gelten 10 g Ameisensäure als gefährlich und 50-60 g als tödliche Dosis. In konzentrierter Form reizt Ameisensäure Haut und Schleimhäute. Nach Hautkontakt sind Verätzungen evtl. mit Blasenbildung, Entzündungen, Ulzerationen möglich. Die Dämpfe reizen die Schleimhäute der Atemwege (Erstikkungsgefühl durch Schwellung der Kehlkopf- und Bronchialschleimhaut, evtl. Lungenödem) und des Auges (Tränenfluß, Konjunktivitis). Orale Einnahme führt zu schweren, lebensgefährlichen Verätzungen (Azidose, Hämolyse, evtl. Nierenschädigungen).

Subchronische Toxizität:

In Fütterungsversuchen von Ratten bewirken Zusätze von 0,5-1 % Ameisensäure zum Trinkwasser Wachstumsstörungen und Organschädigungen.

Aus neueren Arbeiten geht hervor, daß beim Menschen eine tägliche orale Aufnahme von 0,5 g Ameisensäure, das entspricht 8 mg/kg Körpermasse, über einen Zeitraum von vier Wochen ohne nachteilige Wirkung ist. Der ADI-Wert (acceptable daily intake) für Ameisensäure beträgt 3 mg/kg Körpermasse und Tag. Der MAK-Wert (maximale Arbeitsplatzkonzentration) für Ameisensäure liegt bei 5 ppm in der Luft (DFG, 1988).

Gegenüber Drosophila und einigen Mikroorganismen, jedoch nicht auf Säugetierzellen, wirkt Ameisensäure mutagen. Ameisensäure und Formiate sind nicht teratogen.

Chronische Toxizität:

Der Zusatz von 1 % Ameisensäure zum Trinkwasser über 7 Monate führt bei Ratten zu einer Veränderung des Blutbildes; die Überlebensrate der Jungtiere wird verringert. Ameisensäure und Formiate sind nicht kanzerogen.
Bei Zulage von 1,5 % Ameisensäure zum Futter fanden sich bei Ratten erhöhte Mortalität und Leberatrophien. In Zwei-Jahres-Studien an derselben Spezies lag der Maximum-no-adverse-effect-level bei 1,2 %. Bei freiwilligen menschlichen Probanden fanden sich keine negativen Effekte nach täglicher oraler Aufnahme von 500 mg Ameisensäure während eines Jahres.

Pharmakokinetik:

Ameisensäure wird vom Körper wegen ihrer guten Löslichkeit leicht resorbiert, auch über die Haut und über Schleimhäute. Sie ist im übrigen normaler Bestandteil des menschlichen Blutes und der Gewebe und spielt im intermediären Stoffwechsel bei der Übertragung von C1-Körpern eine wichtige Rolle. Aufgenommene Ameisensäure wird zu einem kleinen Teil unverändert im Urin ausgeschieden. Der größte Teil wird im Stoffwechsel umgesetzt. Die biologische Halbwertszeit für Ameisensäure im Blutplasma nach oraler Verabfolgung von Natriumformiat beträgt beim Menschen etwa 45 Minuten.

10.13 Wartezeit

Wartezeit für Honig: Anwenden nach der letzten Honigernte des Jahres.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Wärme geschützt lagern.

Bundesrat Drucksache **229/00** (Beschluss)

09.06.00

Beschluss
des Bundesrates

Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

Der Bundesrat hat in seiner 752. Sitzung am 9. Juni 2000 beschlossen, der Verordnung gemäß Artikel 80 Abs. 2 des Grundgesetzes zuzustimmen.

Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 1320, 53003 Bonn
Telefon: 0228/3820840, Telefax: 0228/3820844
ISSN 0720-2946