

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vivimed 333 mg/50 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 333 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde Tabletten mit der Prägung „Vivimed“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung akuter, kurzdauernder, nicht entzündlicher, leichter bis mäßig starker Schmerzen (wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Prinzipiell sollten Schmerzmittel so gering wie für eine ausreichende Wirkung nötig dosiert und nur so lange wie erforderlich angewendet werden, um das Risiko des Auftretens unerwünschter Wirkungen möglichst klein zu halten.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, muss ein Arzt aufgesucht werden.

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der Tabletten	max. Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 43 kg Körpergewicht und Erwachsene	1 Tablette (333 mg Paracetamol und 50 mg Coffein)	4 Tabletten (entsprechend 1332 mg Paracetamol und 200 mg Coffein)

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

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

Schwere Niereninsuffizienz

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

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung auf Grund des Alters erforderlich. Im Fall von Untergewicht und/oder Organfunktionsstörungen siehe entsprechende Hinweise.

Kinder

Für die Festlegung der Dosierung bei Kindern unter 12 Jahren liegt nicht genügend Erkenntnismaterial vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich nicht alkoholischer Flüssigkeit eingenommen. Die Tabletten dürfen ohne ärztliche Anweisung nicht länger als 10 Tage im Monat, nicht länger als 3 Tage hintereinander und nicht in erhöhter Dosis eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Vivimed 333 mg/50 mg - Tabletten sind kontraindiziert bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Coffein oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- genetisch bedingter Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Symptome: hämolytische Anämie);
- übermäßigem bzw. chronischem Alkoholkonsum
- Kindern unter 12 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Überschreitung der empfohlenen Dosis kann zu Nierenschäden und sehr schweren Leberschäden führen. Die Gabe eines Antidots muss dann so rasch wie möglich erfolgen (siehe Abschnitt 4.9)

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Medikamente kein Paracetamol enthalten.

Paracetamol darf in folgenden Fällen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sowie nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9),
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2)),
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- bei Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen),
- bei Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen),
- bei Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung),
- Chronische Fehl- bzw. Unterernährung (verminderte hepatische Gluthathionreserven),
- Oxalurie (Dosis sollte vermindert werden).

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

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen

Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

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

Bei Einnahme hoher Dosen von Paracetamol sowie bei längerer Einnahme oder chronischer Anwendung von mehreren Gramm Paracetamol pro Tag kann es zu Störungen der Nierenfunktion und schweren Leberschäden kommen.

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist eine vorsichtige Dosierung geboten (siehe Abs. 4.2).

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

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosierten, nicht bestimmungsgemäßen 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.

Coffein-haltige Arzneimittel sollten niedrig dosiert werden bei:

- Tachyarrhythmien
- Leberzirrhose
- Hyperthyreose
- Angstsyndrom
- Ulcus ventriculi et duodeni

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Paracetamol

- Verstärkung der Wirkung **oralen Antikoagulantien**, vor allem bei chronischer Verabreichung; bei intermittierenden Gaben nur unwesentlicher Einfluss.
- Verstärkung der Bildung toxischer Metabolite durch **leberenzyminduzierende Arzneimittel** (z.B. Barbiturate, Antiepileptika (wie Carbamazepin, Phenytoin), Rifampicin).
- **Salicylamide** können zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol und Kumulationseffekten führen. (Auch Bildung des lebertoxischen Metaboliten begünstigen).
- Die Einnahme von **Probenecid** hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zur **Enzyminduktion** führen, sowie bei **potentiell hepatotoxischen Substanzen** geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und **AZT (Zidovudin)** wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von **Nizatidin** führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Paracetamol.
- Die gleichzeitige Anwendung von **Cisaprid** steigert die Verfügbarkeit von Paracetamol.

- Bei gleichzeitiger Anwendung von **Lamotrigin** wird dessen Verfügbarkeit verringert.
- 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 Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, wie z. B. **Propanthelin**, kann die Aufnahme und der Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.
- Paracetamol bewirkt bei gleichzeitiger Einnahme eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von **Chloramphenicol** auf das 5-fache.
- **Cholestyramin** verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit **Flucloxacillin** angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf Laborwerte

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

Hohe Dosen von **Levodopa** können mit dem chemischen Nachweis von Paracetamol im Plasma interferieren und einen falsch positiven Paracetamolwert ergeben.

Coffein

- beschleunigt die Resorption von **Ergotamin**.
- Gleichzeitige Alkoholeinnahme verstärkt die Hepatotoxizität von Paracetamol.
- Bei Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum können die Wechselwirkungen im Einzelnen unterschiedlich und nicht voraussehbar sein (z. B. bei **Benzodiazepinen**).
- schwächt die beruhigende Wirkung von zahlreichen Substanzen wie **Barbiturate**, **Antihistaminika** etc. ab.
- verstärkt den tachykarden Effekt von **Sympathomimetika**, **Thyroxin** etc.
- kann die analgetische Potenz von **Paracetamol** und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika steigern.
- setzt die Ausscheidung von **Theophyllin** herab.
- erhöht das Abhängigkeitspotential von Substanzen des Typs **Ephedrin**.
- **orale Kontrazeptiva**, **Cimetidin** und **Disulfiram** vermindern den Coffein-Abbau in der Leber; **Barbiturate** und **Nikotin** beschleunigen ihn.
- **Gyrasemmer des Chinoloncarbonsäure-Typs** können die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Paracetamol

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Coffein

Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden.

Tierexperimentelle Studien haben für sehr hohe Dosen an Coffein eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Paracetamol und Coffein, die Wirkstoffe von Vivimed 333 mg/50 mg - Tabletten gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol sind bisher nicht bekannt geworden.

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

Fertilität

Es liegen keine Hinweise vor, dass Paracetamol oder Coffein einen negativen Einfluss auf die Fertilität haben.

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

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<u>Häufigkeit</u> <u>Organsystem</u>	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Panzytopenie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Methämoglobinämie	
Erkrankungen des Immunsystems		bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock	In Einzelfällen sind für den Wirkstoff Paracetamol Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke - Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) beschrieben worden.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke
Psychiatrische Erkrankungen	Coffein kann Schlafstörungen verursachen.		
Erkrankungen des Nervensystems	Coffein kann Kopfdruck verursachen.		Schlaflosigkeit und innere Unruhe
Herzerkrankungen			Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Magenbeschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Lebertransaminasen Die Einnahmen von hohen Dosen Paracetamol (auch längere Einnahme bzw. chronischer Gebrauch von mehreren Gramm pro Tag) kann zu schweren Leberschäden führen.		
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes		Es wurde von schwerwiegenden Hautreaktionen berichtet.	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Die Einnahmen von hohen Dosen Paracetamol (auch längere Einnahme bzw. chronischer Gebrauch von mehreren Gramm pro Tag) kann zu Störungen der Nierenfunktion führen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4.). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at, anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehl- bzw. Unterernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. **In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.**

Symptomatologie

Die Symptome einer Überdosierung von Vivimed 333 mg/50 mg - Tabletten setzen sich aus den Symptomen der Intoxikationen mit den Einzelstoffen zusammen.

Paracetamol

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.

Auch wenn keine schweren Leberschäden vorliegen, kann es zu akutem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose kommen. Zu anderen, leberunabhängigen Symptomen, die nach einer Überdosierung mit Paracetamol beobachtet wurden, zählen Myokardanomalien und Pankreatitis.

Coffein

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Es können zentralnervöse Symptome wie Krampfanfälle und Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardie, Myokardschäden) auftreten.

Notfallbehandlung

- intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren schon bei Verdacht
- Dialyse
- Bestimmungen des Plasmaspiegels

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

N-Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme.

Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden.

Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

Zentrale Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden; eine supraventrikuläre Tachykardie kann mit β -Rezeptor-Blockern, wie z. B. Propanolol, intravenös beherrscht werden.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetikum (Schmerzhemmendes Mittel),

Paracetamol ist ein Anilinderivat, -Analgetikum/Antipyretikum -

Coffein ist ein Xanthinderivat, -Analeptikum –

ATC-Code: N02BE51, Paracetamol Kombinationen exkl. Psycholeptika

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung.

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

Coffein hebt beim Menschen kurzfristige Ermüdungserscheinungen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

Coffein wirkt nach Gabe therapeutischer Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren.

Dadurch wird die hemmende Wirkung von Adenosin auf das ZNS vermindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert.

Maximale Plasmakonzentrationen werden in Abhängigkeit von der Rezeptur der Darreichungsform 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich in nahezu allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speicherkonzentrationen sind vergleichbar. Paracetamol passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über. Die

Plasmaproteinbindung ist bei therapeutischen Dosen sehr gering.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

Biotransformation Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P 450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise rasch durch Glutathion entgiftet und durch Cystein und Mercaptursäure gebunden wird. Bei Überdosierung, chronischer Einnahme oder Leberfunktionsstörung kann N-Acetyl-p-benzochinonimin im Gewebe akkumulieren und zu Leber- und Nierenschädigung führen.

Elimination

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

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer

(4 – 6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Niereninsuffizienz

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

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Coffein

Resorption Nach oraler Gabe wird Coffein rasch und nahezu vollständig resorbiert ($t_{1/2} = 2 - 13$ Minuten) und ist praktisch vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme von 5 mg/kg wurde die C_{max} innerhalb 30 - 40 Minuten erreicht.

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, wobei intra- und interindividuelle Schwankungen zu Werten von bis zu 9 oder 10 Stunden geführt haben.

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

Elimination Coffein und seine Metabolite werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn, gesammelt über 48 Stunden, fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, wovon nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein war. 1-Methylharnsäure (12 - 38 %), 1-Methylxanthin (8 - 19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetabolite.

Die Faeces enthielten nur 2 - 5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit wurde 1,7-Dimethylharnsäure identifiziert, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Fixe Kombination

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol

Chronische Toxizität

Im Tierversuch zur subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus traten Läsionen im Verdauungstrakt, Blutbildveränderungen sowie Degeneration von Leber- und Nierenparenchym bis hin zu Nekrose auf. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationssymptome auftreten.

Paracetamol sollte daher nicht in höheren Dosen und nicht über längere Zeit eingenommen werden.

Reproduktionstoxizität

Paracetamol passiert die Plazenta.

Aus Tierstudien ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Mutagenität, Kanzerogenität

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

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Coffein

Coffein zeigte in sehr hohen Dosen Symptome am Zentralnervensystem und Kreislauf.

Mutagenität, Kanzerogenität

Coffein ist in sehr hohen Dosen mutagen und teratogen (deutlich über dem humantherapeutischen Bereich).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon (K-28-30), Magnesiumstearat, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine Studien durchgeführt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist in unversehrter Verpackung 3 Jahre haltbar.

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden (siehe Umkarton und Blister).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vivimed 333 mg/50 mg - Tabletten ist als Blisterpackung aus PVC/Aluminium im Umkarton mit 30 überzogenen Tabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165/173
13581 Berlin, Deutschland
E-Mail: kontakt@bausch.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-30548

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juli 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

01.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENFLICHT

Rezeptfrei mit W2, apothekenpflichtig

<Logo>