

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Grippostad C forte Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel mit 2,02 g Granulat enthält 400 mg Paracetamol, 300 mg Ascorbinsäure, 50 mg Coffein, 5 mg Chlorphenaminhydrogenmaleat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Beutel mit 2,02 g Granulat enthält 128 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt. 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Weißes oder fast weißes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf- und Gliederschmerzen, Schnupfen und Reizhusten im Rahmen einer einfachen Erkältungskrankheit. Bei gleichzeitigem Fieber oder erhöhter Körpertemperatur wirkt Grippostad C forte Granulat fiebersenkend.

Durch die fixe Kombination der Wirkstoffe in Grippostad C forte Granulat kann bei Beschwerden, die überwiegend eines der genannten Symptome betreffen, keine individuelle Dosisanpassung vorgenommen werden. In solchen Situationen sind Arzneimittel in anderer Zusammensetzung vorzuziehen.

Grippostad C forte Granulat wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

3-mal täglich den Inhalt eines Beutels im Abstand von mindestens 6 Stunden einnehmen

Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

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

Bei schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz darf Grippostad C forte Granulat nicht eingenommen werden (siehe Pkt. 4.3).

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Auflösen.

Geben Sie bitte den Inhalt eines Beutels in ein Glas Wasser. Das Granulat löst sich ohne Umrühren nach etwa einer Minute auf. Trinken Sie anschließend den Inhalt des Glases vollständig aus.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer soll auf die Erkrankungsdauer beschränkt werden.

Grippostad C forte Granulat soll nicht ohne Befragen des Arztes länger als 3 Tage eingenommen werden. Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, muss ein Arzt aufgesucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dexchlorphenamin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptom: hämolytische Anämie)
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance ≤ 10 ml/min): siehe Abschnitt 4.2
- schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh ≥ 10)
- Engwinkelglaukom
- Prostataadenom mit Restharnbildung
- Phäochromozytom
- gleichzeitige Chloramphenicol - Therapie (siehe Abschnitt 4.5)
- übermäßiger bzw. chronischer Alkoholkonsum
- Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen)
- Gastrointestinale Ulcera
- Oxalat-Urolithiasis
- Eisen-Speichererkrankungen (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie)
- Kinder unter 12 Jahren
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Grippostad C forte Granulat sollte nur mit besonderer Vorsicht bzw. nach Rücksprache mit dem Arzt angewendet werden bei

- Nierenfunktionsstörungen

- Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh ≤ 9)
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Pyloroduodenaler Obstruktion und Blasenhalsostruktion
- Hyperthyreose
- Angststörungen (Gefahr der Verstärkung)

Hinweise auf Begleiterkrankungen

Bei Weiterbestehen von Fieber, Anzeichen einer (Sekundär-)Infektion, Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, Verschlechterung der Symptome oder weiteren Komplikationen muss der Arzt konsultiert werden.

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

Analgetikakopfschmerz

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

Nierenschädigung

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

Absetzen von Analgetika

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Die Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage nach Absetzen ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Gegebenenfalls sollten die Patienten entsprechend informiert werden.

Warnhinweise

Paracetamol

Eine Überschreitung der empfohlenen Dosis kann wie bei allen Paracetamol-haltigen Arzneimitteln zu Nierenschäden und sehr schweren Leberschäden führen. Die Gabe eines Antidots muss dann so rasch wie möglich erfolgen (siehe Pkt. 4.9).

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

Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

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.

Ascorbinsäure

Bei der Einnahme hoher Dosen von Ascorbinsäure (4 g täglich) wurden bei Patienten mit erythrozytärem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel in Einzelfällen z.T. schwere Hämolysen beobachtet. Die Einnahme von Grippostad C forte Granulat ist bei genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kontraindiziert. Eine Überschreitung der angegebenen Dosisempfehlung ist allgemein zu vermeiden.

Bei Disposition zur Nierensteinbildung besteht bei Einnahme hoher Dosen von Ascorbinsäure die Gefahr der Bildung von Calciumoxalatsteinen. Patienten mit rezidivierender Nierensteinbildung wird empfohlen, eine tägliche Aufnahme von 100 bis 200 mg Vitamin C nicht zu überschreiten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen stark beeinträchtigen (siehe Pkt. 4.7).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 128 mg Natrium pro Beutel, entsprechend 6,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zu den Einzelkomponenten von Grippostad C forte Granulat sind bekannt:

Paracetamol

- Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die zu einer **Verlangsamung der Magenentleerung** führen, wie z.B. Propanthelin, kann zur Verzögerung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol führen.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer **Beschleunigung der Magenentleerung** führen, wie z.B. Metoclopramid, kann eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol bewirken.
- Die gleichzeitige Anwendung mit **AZT (Zidovudin)** kann die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärken. Grippostad C forte Granulat soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Die Einnahme von **Probenecid** hemmt die Bindung von Paracetamol an Glukuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.
- **Salicylamide** können zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol führen.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen (z.B. Barbiturate, Antiepileptika, Rifampicin), sowie bei potentiell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Pkt. 4.9). Die gleichzeitige

Anwendung kann zur Leberschädigung führen.

- Die Hepatotoxizität von Paracetamol wird auch durch gleichzeitige **Alkoholaufnahme** verstärkt (Induktion von Leberenzymen).
- Durch Paracetamol kommt es zur Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von **Chloramphenicol** auf das Fünffache und Erhöhung der Toxizität.
- Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von **Antikoagulanzen** (z.B. Warfarin und Fluindion). Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.
- **Colestyramin** verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- **Nizatidin** führt zu erhöhtem Plasmaspiegel von Paracetamol.
- **Cisaprid** steigert die Verfügbarkeit von Paracetamol.
- Gleichzeitige Gabe von Paracetamol und **Lamotrigin** führt zu einer verminderten Verfügbarkeit von Lamotrigin.
- 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 Risiko-faktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Chlorphenaminhydrogenmaleat

Bei gleichzeitiger Einnahme von Chlorphenaminhydrogenmaleat mit zentraldämpfenden Mitteln, wie z.B. Sedativa, Hypnotika, Psychopharmaka und/oder Alkohol wird deren Wirkung verstärkt.

Coffein

- Coffein kann die sedativen Wirkungen verschiedener Substanzen wie z.B. **Barbiturate**, **Antihistaminika** etc. abschwächen.
- Coffein wirkt synergistisch bezüglich der tachykarden Wirkung von z.B. **Sympathomimetika**, **Thyroxin** etc.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von **Theophyllin** kann die Ausscheidung von Theophyllin vermindert sein.
- Coffein erhöht das Abhängigkeitspotential von Substanzen des Typs **Ephedrin**.
- Bei Kombination von Coffein und Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum (z.B. **Benzodiazepine**) können im Einzelnen unterschiedliche und nicht voraussehbare Wechselwirkungen auftreten.
- **Orale Kontrazeptiva**, **Cimetidin** und **Disulfiram** vermindern den Coffein-Abbau in der Leber; **Barbiturate** und **Nikotin** beschleunigen ihn.
- Die gleichzeitige Gabe von **Gyrasehemmern des Chinoloncarbonsäure-Typs** kann die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.
- Coffein kann die analgetische Potenz von **Paracetamol** und einigen **nichtsteroidalen Antiphlogistika** steigern;
- Coffein beschleunigt die Resorption von **Ergotamin**.

Ascorbinsäure

Ascorbinsäure kann die Resorption von Eisen und Aluminium aus dem Gastrointestinaltrakt erhöhen. Dies ist besonders bei Niereninsuffizienz, Eisensubstitution und der Gabe **aluminiumhaltiger Antazida** zu beachten.

Bei gleichzeitiger Einnahme von **Deferoxamin** wegen schwerer chronischer Eisenüberladung und höheren Dosen von Vitamin C (mehr als 500 mg täglich) ist eine nach Absetzen von Vitamin C reversible Beeinträchtigung der Herzfunktion beobachtet worden.

Die gleichzeitige Einnahme **oraler Kontrazeptiva** kann den Serumspiegel von Ascorbinsäure verringern.

Die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und **Fluphenazin** führt zu einer verminderten Fluphenazinplasmakonzentration, die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und **Acetylsalicylsäure** zu einer verminderten Acetylsalicylsäureausscheidung und zu einer erhöhten Ascorbinsäureausscheidung im Urin. **Salicylate** inhibieren die Ascorbinsäureaufnahme in die Leukozyten und Thrombozyten.

Ascorbinsäure kann die Bioverfügbarkeit von **Ethinylöstradiol** erhöhen.

Gleichzeitig verabreichtes **Indomethacin** kann die Wirksamkeit von Ascorbinsäure verringern.

Vitamin C kann weiters die Wirkung von **Vitamin B₁₂** herabsetzen, weshalb diese Präparate zeitlich versetzt angewendet werden sollen.

Ascorbinsäure verringert die Wirkung von **Cumarin-Antikoagulantien** (z.B. Warfarin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft ist die Anwendung von Grippostad C forte Granulat kontraindiziert, da epidemiologische Studien Hinweise auf ein erhöhtes Risiko durch Chlorphenamin für ZNS- bzw. kraniale Anomalien und Tumore im Kindesalter ergeben haben. Es liegt außerdem eine Studie vor, die über ein erhöhtes Risiko für retrolentale Fibroplasien bei Frühgeborenen nach Antihistamin-Exposition in den letzten zwei Wochen vor der Geburt berichtet.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Chlorphenaminhydrogenmaleat in die Muttermilch ausgeschieden wird, darf unter der Behandlung mit Grippostad C forte Granulat nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und/oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße in Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollen das Lenken von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige Tätigkeiten mit potenziell gefährlichen Auswirkungen ganz unterbleiben.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen im Blutbild wie Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, aplastische Anämie sowie bei hoher Dosierung leichte Methämoglobinbildung.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Für den Wirkstoff Paracetamol sind von einfachen Überempfindlichkeitsreaktionen (einfacher Hautrötung, Urtikaria) bis hin zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen und anaphylaktischer Schock) beschrieben worden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Appetitsteigerung.

Häufigkeit nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen.

Häufigkeit nicht bekannt: Innere Unruhe, Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Nach hohen Dosen an Vitamin C wurden gelegentlich Kopfschmerzen, Ermüdung und Schlaflosigkeit beobachtet.

Sehr selten: Dyskinesien.

Häufigkeit nicht bekannt: Müdigkeit, Sedierung, Benommenheit.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Glaukomauslösung (Engwinkelglaukom), Sehstörungen.

Herzerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Arrhythmien wie z.B. Tachykardie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellung, bei vorbelasteten Personen kann durch Paracetamol ein Bronchospasmus ausgelöst werden (Analgetika-Asthma).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit.

Sehr selten: Gastrointestinale Beschwerden.

Die Einnahme hoher Mengen an Vitamin C führt häufig zu osmotischer Diarrhoe. Vereinzelt wurden Übelkeit und verstärkte Darmperistaltik, sehr selten Ösophagitis beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Sehr selten: Die Einnahme höherer als der empfohlenen Dosen von Paracetamol, sowie eine längere Einnahme bzw. chronischer Gebrauch von mehreren Gramm pro Tag kann zu schweren Leberschäden führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (erythematös oder urtikariell), unter Umständen begleitet von Temperaturanstieg (Arzneimittelfieber) und Schleimhautläsionen.

Sehr selten: schwerwiegende Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom - SJS, Toxische Epidermale Nekrolyse – TEN (Lyell Syndrom), Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose - AGEP) sind im zeitlichen Zusammenhang mit dieser Wirkstoffkombination aufgetreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: kann die Einnahme von hohen Dosen von Ascorbinsäure zu verstärkter Diurese führen.

Sehr selten: Miktionsbeschwerden. Nach längerer Einnahme höherer Dosen Nierenschäden.

Bei Patienten mit Nierenschäden oder bestehenden Oxalatsteinen ist das Risiko der Oxalatsteinbildung im Harntrakt erhöht.

Die Einnahme höherer als der empfohlenen Dosen von Paracetamol, sowie eine längere Einnahme bzw. chronischer Gebrauch von mehreren Gramm pro Tag kann zu Störungen der Nierenfunktion führen.

Untersuchungen

Häufigkeit nicht bekannt: Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glukose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

Nach Gabe von Grammdosen an Ascorbinsäure kann die Ascorbinsäurekonzentration im Harn soweit ansteigen, dass die Messung verschiedener klinisch-chemischer Parameter (Glukose, Harnsäure, Kreatinin, anorganisches Phosphat) gestört ist. Ebenso kann es nach Grammdosen zu falsch negativen Ergebnissen bei versuchtem Nachweis von okkultem Blut im Stuhl kommen. Allgemein können chemische Nachweismethoden, die auf Farbreaktionen beruhen, beeinträchtigt werden. Es empfiehlt sich daher 48-72 Stunden vor Durchführung derartiger Tests Grippostad C forte Granulat abzusetzen.

Die Reaktion von kutanen Allergietests wird durch Clorphenaminmaleat abgeschwächt. Grippostad C forte Granulat sollte deshalb 4 Tage vor Durchführung des Tests abgesetzt werden.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung mit Grippostad C forte Granulat setzen sich aus den Symptomen der Intoxikationen mit den Einzelsubstanzen zusammen.

Paracetamol

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.**

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Bauchschmerzen. 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 12-48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4-6 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.

Chlorphenaminhydrogenmaleat

Bei Überdosierung kann es zu einem anticholinergen Syndrom mit Rötung des Gesichts, Ataxie, Erregung, Halluzinationen, Muskeltremor, Konvulsionen, starren und erweiterten Pupillen, trockenem Mund, Obstipation und abnorm hohem Fieber kommen. Daneben können auch zentralnervöse Zeichen einer Vergiftung (Halluzination, Koordinationsstörungen, Krämpfe) auftreten. Finale Symptome sind Koma, Atemlähmung und Herz-Kreislauf-Kollaps. Weiterhin können insbesondere bei Kindern ZNS-Stimulation oder ZNS-Depression auftreten.

Coffein

Bei Aufnahme von 1 g Coffein oder mehr in kurzer Zeit können folgende Vergiftungssymptome auftreten: Tremor, zentralnervöse Symptome wie Krampfanfälle und Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardie, Myokardschäden).

Ascorbinsäure

Gefahr von Hämolyse und Nierensteinen (siehe Pkt. 4.4). Nach Einzeldosen ab 3 g treten gelegentlich, ab 10 g fast immer osmotische Diarrhöen und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit oder Gastritis auf.

Therapie einer Intoxikation

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

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 Anwendung.

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 intravenös beherrscht werden.

Bei starker anticholinerger Symptomatik kann Physostigmin als Antidot gegeben 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: Andere Kombinationspräparate gegen Erkältungskrankheiten
ATC-Code: R05X

Paracetamol

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und eine jedoch sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der analgetische und antipyretische Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Chlorphenaminhydrogenmaleat

Chlorphenamin ist ein klassisches H₁-Antihistaminikum, das die im Verlauf von Immunreaktionen auftretenden Histaminwirkungen unterdrückt. Hierzu zählt bei einer Erkältungskrankheit die erhöhte Kapillarpermeabilität im Bereich der Venolen. Anschwellung der Nasenschleimhaut und Verminderung der Schleimproduktion machen eine Nasenatmung wieder möglich.

Es wurden Anzeichen für nachlassende Wirksamkeit (im Sinne von Toleranz) beschrieben.

Coffein

Coffein ist ein Xanthinderivat und verstärkt die analgetischen Eigenschaften des Paracetamols. 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.

Ascorbinsäure

Ascorbinsäure ist ein essentieller Wirkstoff für den Menschen. Ascorbinsäure und die sich im Organismus hieraus bildende Dehydroascorbinsäure bilden ein Redoxsystem von großer physiologischer Bedeutung.

Ascorbinsäure wirkt aufgrund seines Redoxpotentials als Cofaktor zahlreicher Enzymsysteme (Kollagenbildung, Catecholaminsynthese, Hydroxylierung von Steroiden, Tyrosin und körperfremden Substanzen, Biosynthese von Carnitin, Regeneration von Tetrahydrofolsäure sowie Alpha-Amidierung von Peptiden, z.B. ACTH und Gastrin).

Ferner beeinträchtigt ein Mangel an Vitamin C Reaktionen der Immunabwehr, insbesondere die Chemotaxis, die Komplementaktivierung und die Interferonproduktion. Die molekularbiologischen Funktionen von Vitamin C sind noch nicht vollständig geklärt.

Ascorbinsäure verbessert durch die Reduktion von Ferri-Ionen und durch Bildung von Eisenchelaten die Resorption von Eisensalzen. Sie blockiert die durch Sauerstoffradikale ausgelösten Kettenreaktionen in wässrigen Körperkompartimenten. Die antioxidativen Funktionen stehen in enger biochemischer Wechselwirkung mit denjenigen von Vitamin E, Vitamin A und Carotinoiden. Eine Verminderung potentiell kanzerogener Stoffe im Gastrointestinaltrakt durch Ascorbinsäure ist noch nicht ausreichend belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30-60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in nahezu allen Geweben, passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über. Blut-, Plasma- und Speicherkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist bei therapeutischen Dosen gering.

Biotransformation

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glukuronsäure 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 Glukuronide (60-80 %) und Sulfatkonjugate (20-30 %) 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.

Chlorphenaminhydrogenmaleat

Resorption

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe liegt bei 25-50 % infolge des hohen *First-pass*-Effektes, der bei Leberinsuffizienz vermindert ist. Maximale Chlorphenamin-Blutspiegel werden 1-2 Stunden nach Applikation erzielt.

Verteilung

Die Plasma-Proteinbindung liegt bei 69-72 %. Das fiktive Verteilungsvolumen ist mit 3-7 l pro Kilogramm Körpergewicht relativ hoch.

Biotransformation und Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit von Chlorphenamin bei Erwachsenen liegt bei 15-36 h, bei Kindern bei 10-13 h. Die Wirkungsdauer für Chlorphenamin wird mit 3-6 Stunden angegeben.

Der Abbau erfolgt hauptsächlich in der Leber durch Hydroxylierung und Konjugation, aber auch Demethylierung und Bildung von N- und S-Oxiden. Im Urin werden je nach pH (alkalisch bis sauer) 0-34 % der Dosis als unverändertes Chlorphenamin ausgeschieden. Bei längerfristiger Gabe kann Kumulation eintreten.

Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz ist mit einer Verlängerung der Halbwertszeiten der Metaboliten zu rechnen.

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.

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 Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Biotransformation und Elimination

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.

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.

Ascorbinsäure

Resorption

Ascorbinsäure wird im proximalen Dünndarm konzentrationsabhängig resorbiert. Mit steigender Einzeldosis sinkt die Bioverfügbarkeit auf ca. 60-75 % nach 1 g, auf ca. 40 % nach 3 g bis hinunter auf ca. 16 % nach 12 g. Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora überwiegend zu CO_2 und organischen Säuren abgebaut.

Verteilung

Der Gesamtkörpergehalt an Ascorbinsäure beträgt nach hoher Zufuhr von etwa 180 mg täglich mindestens 1,5 g. Ascorbinsäure reichert sich in Hypophyse, Nebennieren, Augenlinsen und weißen Blutkörperchen an.

Biotransformation und Elimination

Die Halbwertszeit beträgt im Mittel 2,9 Stunden. Bei gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische Turnover von 40 bis 50 mg/Tag bei Plasmakonzentrationen von 0,8-1,0 mg/dl erreicht. Der tägliche Gesamt-Turnover beträgt etwa 1 mg/kg KG.

Bei extrem hohen oralen Dosen werden nach ca. 3 Stunden kurzfristig Plasmakonzentrationen bis zu 4,2 mg/dl erreicht. Obere Grenzkonzentrationen bei gesunden Erwachsenen sind bei Männern $1,34 \pm 0,21$ mg und bei Frauen $1,46 \pm 0,22$ mg Ascorbinsäure/dl Plasma.

Unter diesen Bedingungen wird Ascorbinsäure zu über 80 % unverändert im Harn ausgeschieden. Die renale Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und anschließende Rückabsorption im proximalen Tubulus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Paracetamol

Im Tierversuch zur subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degenerationen 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. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der

toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen angewendet werden.

Chlorphenaminhydrogenmaleat

Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergaben keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Effekte.

Coffein

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Die tödlichen Coffein-Dosen liegen zwischen 3 und 10 g.

Im Tierexperiment ruft Coffein bei längerfristiger Gabe in hohen therapeutisch nicht relevanten Dosen Geschwüre im Gastrointestinaltrakt sowie Leber- und Nierenschäden hervor.

Ascorbinsäure

Subchronische und chronische Untersuchungen an Ratten ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Paracetamol

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d.h. nicht-toxischen Dosisbereich. Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorerzeugende Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Chlorphenaminhydrogenmaleat

In-vitro-Untersuchungen mit Chlorphenamin ergaben keinen Hinweis auf ein für die klinische Anwendung relevantes mutagenes Potential.

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential.

Coffein

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

Aus Langzeitstudien an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Coffein.

Ascorbinsäure

In Langzeituntersuchungen an Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential beobachtet.

Prüfungen an Zellkulturen bzw. im Tierversuch ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung im therapeutischen Dosisbereich.

Reproduktionstoxizität

Paracetamol

Paracetamol passiert die Plazenta.

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

Chlorphenaminhydrogenmaleat

Chlorphenamin ist unzureichend auf reproduktionstoxische Risiken untersucht.

Es liegen keine Daten zur Fertilität und zu den Effekten auf die postnatale Entwicklung vor.

Coffein

Coffein passiert die Plazenta. Bei sehr hohen Coffein-Dosen wurden bei verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der fruchtschädigenden Wirkung beobachtet. Bei Ratten wurden bei Verabreichung sehr hoher Coffein-Dosen (über 100 mg/kg KG) embryo- und fetotoxische, aber keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden.

Ascorbinsäure

Untersuchungen an zwei Tierspezies in täglichen Dosen von 150, 250, 500 und 1000 mg/kg KG ergaben keine fetotoxischen Effekte. Ascorbinsäure wird in die Muttermilch sezerniert und passiert die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure (Ph.Eur.)
Natriumhydrogencarbonat
Natriumcyclamat
Saccharin-Natrium
Povidon
Riboflavinphosphat-Natrium (Ph.Eur.)
Talkum
Zitronenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutelfolie aus Polyester/Aluminium/Polyethylen.

Originalpackung mit 12 Beuteln à 2,02 g Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-30959

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Jänner 2012

Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

12/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei/Apothekenpflichtig