

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norgesic 35 mg/450 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 35 mg Orphenadrincitrat und 450 mg Paracetamol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

weiß, rund, bikonvex, mit der Prägung „N/G“ auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen symptomatischen Behandlung von schmerzhaften Muskelauffektionen bei Erwachsenen, wie Muskelverletzungen, Verrenkungen und Verstauchungen, Fibrositis, Myositis, Myalgie, Peitschenschlagsyndrom, akuter Torticollis, Spannungskopfschmerz und anderen Zuständen, die mit Muskelspasmen einhergehen.

Norgesic wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prinzipiell sind Schmerzmittel so gering wie für eine ausreichende Wirkung nötig zu dosieren und nur so lange wie erforderlich anzuwenden, um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen möglichst klein zu halten.

Die maximale Tagesdosis von 4 Tabletten (entsprechend 1800 mg Paracetamol) darf nicht überschritten werden.

Erwachsene:

2mal täglich je 2 Tabletten. Die Tabletten sollen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche:

Norgesic ist nicht für Kinder und Jugendliche geeignet.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden. Bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh >9) darf Paracetamol nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Engwinkelglaukom
- Prostataadenom mit Restharnbildung
- übermäßiger bzw. chronischer Alkoholgenuß
- ausgeprägte Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- genetisch bedingter Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Symptom: hämolytische Anämie)
- Tachyarrhythmie
- mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darmkanals
- Megacolon

Norgesic-Tabletten sind für Kinder und Jugendliche nicht angezeigt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Chronische Fehl- oder Unterernährung (verminderte hepatische Glutathionreserve)
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Oxalurie (Dosis sollte vermindert werden)

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

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage (nicht länger als 10 Tage) und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

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

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

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

Paracetamol soll bei Patienten mit chronischer Fehl- und Unterernährung wegen verminderter Glutathionreserven nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von hohen Dosen Paracetamol und Insulin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin vermindern (siehe auch Abschnitt 4.5)

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.

Chronischer Missbrauch von Orphenadrin aufgrund der euphorischen Wirkung ist bekannt. Die stimmungsaufhellende Wirkung von Orphenadrin kann bereits bei therapeutischen Dosen auftreten.

Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelabhängigkeit in der Anamnese ist Orphenadrin nur mit äußerster Sorgfalt anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Paracetamol:

- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, Fluindion), verstärkt die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche deren Wirkung. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Salicylamid bewirkt eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol, bedingt einen Kumulationseffekt und damit die Bildung lebertoxischer Metaboliten.

- Leberenzyminduzierende Arzneimittel (z.B. Barbiturate, Antiepileptika, Rifampicin) bewirken verstärkte Bildung toxischer Metabolite.
- Die gleichzeitige Einnahme von Chloramphenicol, führt zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Chloramphenicol um das 5-fache.
- Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid und Domperidon, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglytaminsäure (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.

Orphenadrin:

- Amantadin, Chinidin und trizyklische Antidepressiva können die anticholinerge Wirkung von Orphenadrin verstärken.
- Die Antiparkinson-Wirkung von Levodopa kann durch Orphenadrin verstärkt werden.
- Von einer gleichzeitigen Gabe von Orphenadrin und Chlorpromazin ist wegen erhöhter Hypothermiegefahr abzusehen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Orphenadrin und Opioiden kann die allgemeine ZNS-dämpfende Wirkung, wie Atemdepression und Sedierung, verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Orphenadrin

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Anwendung von Orphenadrin im ersten Trimenon der Schwangerschaft vor. Zu einer Anwendung im zweiten und dritten Trimenon liegen keine Erfahrungen vor. Die tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher darf Orphenadrin in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Paracetamol:

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten/Neugeborenen. Prospektive Daten zur Überdosierung während der Schwangerschaft zeigten keinen Anstieg des Risikos von Fehlbildungen.

Reproduktionsstudien zur oralen Anwendung ergaben keinen Hinweis auf das Auftreten von Fehlbildungen oder Fetotoxizität.

Unter normalen Anwendungsbedingungen kann Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Während der Schwangerschaft soll Paracetamol nicht über einen längeren Zeitraum, in höheren Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Daher soll Norgesic während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Bislang sind keine Nebenwirkungen während des Stillens bekannt.

Jedoch wird nach der oralen Anwendung Paracetamol in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Daher darf Norgesic während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität:

Zur Auswirkung von Norgesic Tabletten auf die Fertilität ist nichts bekannt.

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

Dieses Arzneimittel kann das Reaktionsvermögen, z. B. im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen, beeinträchtigen; dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkohol.

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)

Paracetamol:

Die Einnahme von hohen Dosen Paracetamol, auch längere Einnahme bzw. chronischer Gebrauch von mehreren Gramm pro Tag kann zu Leber- und Nierenschädigung 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.

Organsysteme	Frequenz	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Sehr selten	Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Anämien, nicht hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression
<i>Gefäßkrankungen</i>	Selten	Ödeme
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	bei prädisponierten Personen, Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher

		Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock, Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, Schwitzen, Purpura, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Selten	Anstieg der Lebertransaminasen, Leberversagen, Lebernekrose, Ikterus
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Selten	Nephropathie und Nierenfunktionsstörungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Selten	Pankreasüberfunktion, akute und chronische Pankreatitis, Hämorrhagie, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Sehr selten	schwerwiegende Hautreaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose)

Orphenadrin:

Organsysteme	Frequenz	Nebenwirkungen
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Euphorie, Nervosität, Angst, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Depression, emotionale Labilität
	Nicht bekannt	Halluzinationen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Muskelzittern, Schluck- und Sprachstörungen, Beeinträchtigung des Denkvermögens, Appetit- und Geschmacksstörungen
	Selten	Gedächtnisstörungen
<i>Erkrankungen der Augen</i>	Häufig	Sehstörungen, Störungen der Akkommodation
	Gelegentlich	Schmerzen, Augentrockenheit
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	Häufig	Rhinitis, Brustschmerzen
<i>Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems</i>	Gelegentlich	Tachykardie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich	Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhoe
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Häufig	Exanthem
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Gelegentlich	Harnverhalten, Harninkontinenz

<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Gelegentlich	Brennen im Genitalbereich bei der Frau
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Gelegentlich	Unbehagen, Beinschwäche

Vor allem ältere Patienten können Gedächtnis – und Konzentrationsstörungen entwickeln, die fälschlicherweise als Demenz diagnostiziert werden können. Die Dosis sollte bei diesen Patienten entsprechend herabgesetzt werden.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Paracetamol:

Symptome

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

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

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

Auch wenn keine schweren Leberschäden vorliegen, kann es zu akutem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose kommen. Zu anderen, leberunabhängigen Symptomen, die nach einer

Überdosierung mit Paracetamol beobachtet wurden, zählen Myokardanomalien und Pankreatitis.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll. N-Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme. Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden. Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

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

Orphenadrin:

- a) Klinische Symptome der Intoxikation: Schwitzen, Rötung des Gesichts, Trockenheit der Schleimhäute, Tachykardie, Mydriasis, Harnsperre, Erschöpfung, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Konvulsionen, Herzversagen.
- b) Therapie von Intoxikationen und Maßnahmen zur Giftentfernung:
 - Nur bei Retardtabletten: Auslösen von Erbrechen bzw. Magenspülung, um die Resorption im Magen zu vermindern
 - Forcierte Diurese, um ein hohes Harnvolumen bzw. einen hohen Blasendurchfluss zu erhalten
 - Peritonealdialyse, Hämodialyse
 - Unterstützende Maßnahmen: Intravenöse Zufuhr von Flüssigkeiten und kreislaufregulierende Maßnahmen je nach Symptomatik.

Antidot: Physostigminsalicolat: Indiziert, um ZNS-Effekte nach einer klinisch toxischen Dosis von anticholinergen Stoffen oder Pflanzen aufzuheben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel; Ether, chemisch den Antihistaminika verwandt, Kombinationen; ATC-Code: M03BC01
Norgesic ist die Kombination eines zentral wirksamen Skelettmuskelrelaxans (Orphenadrin) und Paracetamol mit analgetischer und antipyretischer Wirkung.

Paracetamol:

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.

Orphenadrin:

Orphenadrin ist ein zentral wirksames, nicht sedierendes Skelettmuskelrelaxans. Es führt durch die spezifische Blockierung des Förderzentrums in der *Formatio reticularis tegmenti*, bei gleichzeitig völligem Fehlen einer Blockierung des Hemmzentrums, zur Entspannung des pathologisch erhöhten Muskeltonus. Der normale Muskeltonus und die normale Beweglichkeit werden hierbei nicht beeinflusst. Die durch Muskelverspannung hervorgerufenen Schmerzen und die nachfolgende reflektorische Minderdurchblutung des Muskelgewebes werden durch Orphenadrin schnell beseitigt. Neben der skelettmuskelrelaxierenden Wirkung besitzt Orphenadrin geringe antihistaminische und lokalanästhetische sowie milde parasympathikolytische Eigenschaften, die sich beim Kaninchen in einer Hemmung der Speichelsekretion bemerkbar machen. Dieser Effekt ist jedoch 350mal schwächer als der von Atropin. In Bezug auf eine mydriatische Aktivität wirkt Orphenadrin 250fach geringer als Atropin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol:

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 120 Minuten nach oraler Gabe erreicht. Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 - 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 - 4 Stunden erreicht.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in nahezu alle Gewebe, passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering.

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. Im Falle einer massiven Intoxikation ist die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. 90% der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80%) und Sulphatkonjugate (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 (ab 65 Jahren)

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Orphenadrin:

Resorption:

Orphenadrin wird nach oraler Gabe aus dem Magen-Darm-Trakt gut resorbiert. 2 Stunden nach der Applikation werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Wirkung der Reinsubstanz hält 4-6 Stunden an. Bei längerer Gabe von Orphenadrin stellen sich höhere Plasmaspiegel ein, die dem 2 – 3fachen einer Einzeldosis entsprechen. Nach intravenöser Applikation wird das Maximum bereits 2 Minuten nach der Injektion festgestellt.

Verteilung und Biotransformation:

Verteilungsstudien zeigen, dass etwa 90 % der Substanz an Plasmaeweiß gebunden wird. Orphenadrin verteilt sich rasch in alle Gewebe. Orphenadrin tritt in die Muttermilch über.

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit von Orphenadrin beträgt 14 Stunden. Die Substanz wird weitgehend metabolisiert und vorwiegend über die Niere ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol:

In Tierversuchen zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus, wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkungsmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metabolite, 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.

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.

Paracetamol passiert die Plazenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

Orphenadrin:

Die mit Orphenadrinhydrochlorid durchgeführten Studien zur Untersuchung der Toxizität bei chronischer Gabe entsprechen nicht heutigen Standards. Bei wiederholter Gabe von

Orphenadrinhydrochlorid an Hunde (oral bis zu 60 mg/kg Körpergewicht über 8 Wochen und anschließend bis zu 150 mg/ kg Körpergewicht über 5 Wochen, jeweils 5 Tage/Woche) wurden keine Effekte auf die Körpergewichtsentwicklung, das Blutbild und die Nierenfunktion beobachtet. Bei oraler Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht an Hunde über 5 Monate wurde eine Leukozytose aber keine histopathologischen Veränderungen untersuchter Organe festgestellt. In-vitro- Untersuchungen zum mutagenen Potenzial von Orphenadrin lieferten keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potenzial. Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial sind nicht bekannt. Zu Orphenadrin liegen zahlreiche unzureichend durchgeführte und ungenügend dokumentierte reproduktionstoxikologische Studien an Maus, Ratte und Kaninchen vor. Die Ergebnisse bezüglich des reproduktionstoxikologischen Potenzials von Orphenadrin sind widersprüchlich, jedoch ist ein embryotoxisches Potenzial nicht auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Pregelatinisierte Stärke
Magnesiumstearat
Kolloidales Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/Aluminium

30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 12948

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. August 1965

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPT- UND APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig