

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azur 450 mg/50 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Paracetamol, Coffein.

1 Tablette enthält 450 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Azur Tabletten sind weiße runde Tabletten ohne Bruchkerbe.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung 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 oben stehenden Tabelle.

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, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

#### Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

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

#### 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 erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Azur ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh  $\geq 9$ );
- Kindern unter 12 Jahren.

Körpergewicht Alter	Einzel-dosis in Anzahl der Tabletten	max. Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
Bei kurzfristiger Anwendung ohne ärztliche oder zahnärztliche Überwachung Ab 43 kg Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene	1 Tablette 450 mg Paracetamol und 50 mg Coffein)	4 Tabletten (entsprechend 1.800 mg Paracetamol und 200 mg Coffein)
Bei Anwendung unter ärztlicher oder zahnärztlicher Überwachung Ab 43 kg Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene	2 Tabletten 900 mg Paracetamol und 100 mg Coffein)	8 Tabletten (entsprechend 3.600 mg Paracetamol und 400 mg Coffein)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh  $< 9$ );
- Chronischer Alkoholmissbrauch;
- 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).

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.

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

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 Symptomatik klingt innerhalb weniger Tage nach Absetzen ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

### 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, wie z. B. Imatinib, 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 Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, kann 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.

# Azur 450 mg/50 mg Tabletten

- 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.

## Coffein:

- wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen von Substanzen wie Barbiturate, Antihistaminika etc.;
- wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von Sympathomimetika, Thyroxin etc.;
- kann die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nicht-steroidalen 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 Rauchen beschleunigen ihn.
- Gyrasehemmer des Chinoloncarbon-säure-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 nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol für den kürzest möglichen Zeitraum, in der geringsten wirksamen Dosis, mit der geringstmöglichen Häufigkeit und nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

### Coffein

Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeeegenuss 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 Azur, 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 abgestellt werden.

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

Es sind keine negativen Auswirkungen zu erwarten.

## 4.8 Nebenwirkungen

Sehr selten treten Nebenwirkungen wie Agranulozytose, Thrombozytopenie sowie Analgetika-Asthma und allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Siehe Tabelle

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von meta-

Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10 000 bis < 1/1 000	Sehr selten < 1/10 000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
				Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
				Überempfindlichkeitsreaktionen wie einfache Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
					metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
					Schlaflosigkeit, innere Unruhe
<b>Herzerkrankungen</b>					
					Tachykardie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
				bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma)	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
					Magenbeschwerden
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
			Anstieg der Lebertransaminasen		

bolischer Azidose mit vergrößerter Anionienlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

#### Hinweis:

Der Patient ist anzuhalten, bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

#### 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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 oder die selbst hepatotoxisch sind, wie z. B. Imatinib. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

#### Symptomatologie:

Die Symptome einer Überdosierung von Azur 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 Paracet-

amol 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:

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  $\beta$ -Rezeptor-Blockern, wie z. B. Propranolol, 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:

Paracetamol ist ein Anilinderivat-Analgetikum/Antipyretikum.

Coffein ist ein Xanthinderivat-Analeptikum.

ATC-Code: N02BE61, Paracetamol Kombination mit Coffein

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

Der Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt.

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

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 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

#### Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. 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

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 Cmax 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.

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.

#### Biotransformation/Elimination

Coffein und seine Metabolite werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn, gemittelt über 48 Stunden, fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, wovon nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein war.

# Azur 450 mg/50 mg Tabletten

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

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

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 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 eingenommen 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 tumorogene 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.

### 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.

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 mutage-

nen Wirkungen zu erwarten sind. Aus Langzeituntersuchungen an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Coffein.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 10 N 1 und 20 Tabletten N 2 Azur.

Anstaltspackungen mit 200 (10 × 20), 400 (20 × 20) und 1000 (50 × 20) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlin  
Deutschland  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

3267.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
03. März 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
29. September 2006

## 10. STAND DER INFORMATION

02/2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin