1. Bezeichnung des Arzneimittels

Paracetamol comp. STADA® 500 mg/30 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 500 mg Paracetamol und 30 mg Codeinphosphat-Hemihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette
Runde, weiße, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe mit der Prägung „S1".

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

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

Codein ist indiziert für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z.B. Paracetamol oder Ibuprofen (alleine) nicht gelindert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- nehmen jeweils 1 – 2 Tabletten ein, wenn erforderlich bis zu 4-mal täglich (in der Regel im Abstand von 6 – 8 Stunden).

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

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert (in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis). Bezogen auf den Paracetamol-Anteil der fixen Kombination dürfen 60 mg/kg Körpergewicht (KG) als Tagesgesamtdosis nicht überschritten werden. Bezogen auf den Codein-Anteil der fixen Kombination ergibt sich daraus eine maximale Tagesdosis von 150 bis 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (entsprechend 5 – 8 Tabletten).

Kinder im Alter von unter 12 Jahren:
Codein darf bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren wegen des Risikos einer Opioidvergiftung auf Grund der variablen und unvorhersehbaren Verstoffwechselung von Codein zu Morphin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz
Bei Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh <9) und bei Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) sowie beim Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit) ist eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls notwendig.

Art der Anwendung
Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen. Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis in Anzahl der Tabletten	max. Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
ab 43 kg (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	1 – 2 Tabletten (entsprechend 500 – 1000 mg Paracetamol und 30 – 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)	5 – 8 Tabletten (entsprechend 2500 – 4000 mg Paracetamol und 150 – 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit Paracetamol comp. STADA® sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Codein nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung
Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt. Die maximale Anwendungsdauer sollte auf drei Tage begrenzt sein.

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein und den Patienten/Betreuungspersonen sollte geraten werden, einen Arzt um Rat zu fragen, wenn keine wirksame Schmerzlinderung erreicht wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh ≥9),
- Ateminsuffizienz,
- Pneumonie,
- akuter Asthmaanfall,
- nahende Geburt,
- drohende Frühgeburt,
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Kindern unter 12 Jahren,
- alle Kinder und Jugendlichen (0 – 18 Jahre), die sich einer Tonsillektomie und/oder Andenotomie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms unterziehen müssen, auf Grund eines erhöhten Risikos zur Ausbildung von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)",
- Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind.

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 oder Codein enthalten bzw. dass die maximale Tagesdosis an Paracetamol oder Codein nicht überschritten wird.

Paracetamol comp. STADA® sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck,
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung.

Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls sind erforderlich bei

- Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh <9),
- chronischem Alkoholmissbrauch,
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) und Dialysepatienten.

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.

CYP2D6 Metabolismus
Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu Morphin, seinem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wenn bei einem Patienten ein Mangel an diesem Enzym besteht oder er dieses gar nicht besitzt, wird eine adäquate analgetische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7% der kaukasischen Bevölkerung diesen Mangel aufweisen. Wenn der Patient jedoch ein extensiver oder ultraschneller Metabolisierer ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass er selbst bei üblicherweise ver-

schriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickelt. Diese Patienten wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was höhere als die zu erwartenden Morphin-Plasmaspiegel zur Folge hat.
Allgemeine Symptome einer Opiodvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen kann dies auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression beinhalten, was lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen tödlich sein kann.
Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind im Folgenden zusammengefasst:

Bevölkerungsgruppe	Prävalenz %
Afrikaner/Äthiopier	29%
Afroamerikaner	3,4% bis 6,5%
Asiaten	1,2% bis 2%
Kaukasier	3,6% bis 6,5%
Griechen	6,0%
Ungarn	1,9%
Nordeuropäer	1% bis 2%

Es sollte zu Beginn der Behandlung die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Atemfunktionsstörungen.

Risiken einer gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol comp. STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Paracetamol comp. STADA® zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Paracetamol comp. STADA® muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schweren Leberschäden führen.

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Infektion oder Anhalten der Symptome muss der Arzt erneut konsultiert werden.

Postoperative Anwendung bei Kindern
Es gibt Berichte in der veröffentlichten Literatur, dass Codein, das postoperativ bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Andenotomie zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe angewendet wurde, zu seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, geführt hat (siehe auch Abschnitt 4.3). Alle Kinder erhielten Dosen von Codein, die innerhalb des angemessenen Dosierungsbereichs lagen; es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Kinder entweder ultraschnelle oder extensive Metabolisierer bezüglich ihrer Fähigkeit zur Metabolisierung von Codein zu Morphin waren.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion
Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich Beeinträchtigungen durch neuromuskuläre Störungen, schwere Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungeninfektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe. Diese Faktoren können die Symptome einer Morphinvergiftung verschlimmern.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Paracetamol können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. In solchen Fällen darf ohne eine ärztliche Beratung keine weitere Einnahme des Schmerzmittels erfolgen.

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mit Schmerzmitteln vom Typ der Antiphlogistika/Antipyretika, 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. Diese Absetzungssymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte dieses Arzneimittel nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Paracetamol comp. STADA® können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Paracetamol comp. STADA® kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Paracetamol comp. STADA® kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z.B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Paracetamol comp. STADA® und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z.B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Codein-haltige Arzneimittel dürfen nur nach ärztlicher Verschreibung und unter ständiger ärztlicher Kontrolle eingenommen werden. Eine Weitergabe, der für den persönlichen Gebrauch verschriebenen Arzneimittel, an Dritte ist nicht zu verantworten.

Hyperalgesie
Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle nach Erhöhung der Codeindosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder Überprüfung der Behandlung kann erforderlich sein.

Leber- und Gallenerkrankungen
Codein kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Codein/Paracetamol bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung von Patienten mit Zustand nach Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzinfarktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z.B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z.B. Promethazin, Meclozin) Antihypertonika, aber auch anderer Analgetika sowie Alkohol kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol comp. STADA® mit Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z.B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u.a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt für potentiell hepatotoxische Substanzen sowie bei Alkoholmissbrauch.

Bei Kombination mit Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko der erhöhten Toxizität.

Antikoagulanzien: die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzien. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, wie z.B. Propanthelin, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z.B. Metoclopramid, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol beschleunigt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT oder Retrovir) wird die Neigung zur Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin 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 Paracetamol-Dosis verringert werden.

Salicylamide können zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol führen.

Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Alkohol ist bei der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (additive Wirkung der Einzelkomponenten).

Unter tricyclischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin sowie Opipramol) kann eine Codein-bedingte Atemdepression verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z.B. Tranylcypromin kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkung und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Dieses Arzneimittel darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten wie z.B. Buprenorphin, Pentacozin ist eine Wirkungsabschwächung des Arzneimittels möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Paracetamol comp. STADA® verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildung des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein, vor.

Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, darf Paracetamol comp. STADA® während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Paracetamol comp. STADA® kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioid-Abhängigkeit des Feten entwickeln. Berichte über Entzugssymptome bei Neugeboren nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit
Paracetamol und Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Codein darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein und es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die vom CYP2D6 Phänotyp ultraschnelle -Metabolisierer sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen und in sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.
Ist eine derartige Therapie dennoch erforderlich, ist das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Es muss auf Nebenwirkungen geachtet werden wie Trinkschwäche, Somnolenz oder Lethargie, die auf eine Morphin- Intoxikation hindeuten.

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

Das im Arzneimittel enthaltene Codein kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern, so dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen, sowie das Ausüben gefahrvoller Tätigkeiten, beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie.
Sehr selten: Veränderungen im Blutbild wie Agranulozytose, Panzytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Allergische Exantheme.
Selten: Schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom.

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke.

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Schlafstörungen.
Häufigkeit nicht bekannt: Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten kann dosisabhängig Euphorie auftreten.

Cave: Abhängigkeitsentwicklung bei längerer Anwendung höherer Dosen möglich.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen.
Häufig: Leichte Schläfrigkeit. Bei der Einnahme hoher Dosen kommt es häufig zu Synkopen.

Augenerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Sehleistung verschlechtert sein.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Kurzatmigkeit.
Sehr selten: Bronchospasmen (Analgetika-Asthma).
Häufigkeit nicht bekannt: Lungenödem (bei hohen Dosen, insbesondere bei vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen). Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten kann dosisabhängig Atemdepression auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen (initial), Obstipation.
Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Leber- und Gallenerkrankungen
Nicht bekannt: Funktionsstörung des Sphinkter Oddi.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Gelegentlich: Pruritus, Hautrötungen, Urtikaria.
Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.

Untersuchungen
Häufig: Bei der Einnahme hoher Dosen kommt es häufig zu Blutdruckabfall.
Selten: Anstieg der leberspezifischen Laborwerte (Anstieg der Lebertransaminasen).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von Paracetamol comp. STADA® kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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.

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

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch die fixe Kombination Umfang und Art der Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen verstärkt oder im Spektrum erweitert 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Paracetamol comp. STADA® können Symptome einer Intoxikation auftreten, die den Symptomen einer Intoxikation mit den Einzelsubstanzen entsprechen.

Symptome der Intoxikation
In der Regel treten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Unterleibsschmerzen innerhalb von 24 Stunden auf. Nachfolgend kann es zu einem symptomfreien Intervall kommen. Eine Überdosierung mit mehr als 6 g Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit mehr als 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt in der Regel zu Leberzellnekrosen.

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression. Weiterhin können Somnolenz bis zu Stupor und Koma sowie Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalten, mitunter auch Bradykardie und Blutdruckabfall auftreten. Gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, Krämpfe auf. Diese Symptome können durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln verstärkt werden. Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur erhöhen.

Therapie von Intoxikationen
Für die Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol comp. STADA® stehen als Antidote für Paracetamol SH-Gruppen-Donatoren (wie z.B. N-Acetylcystein) zur Verfügung, die intravenös verabreicht werden müssen.
Durch Hämodialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol gesenkt werden. Eine Aufhebung der Codein-Wirkung bei manifester Atemdepression ist durch Opiat-Antagonisten, wie z.B. Naloxon, möglich.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika
ATC-Code: N02AA59

Paracetamol ist eine analgetisch und antipyretisch, jedoch sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der zentralen als der peripheren Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Ferner kommt es zu einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opiatagonistischen Eigenschaften und wirkt zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkung ist dosisabhängig.
Codein ist ein zentral wirksames schwaches Analgetikum. Codein entfaltet seine Wirkung über μ-Opioidrezeptoren, obwohl Codein eine schwache Affinität zu diesen Rezeptoren aufweist. Seine analgetische Wirkung beruht auf der Umwandlung zu Morphin. Codein hat sich, insbesondere in Kombination mit anderen Analgetika wie z.B. Paracetamol, bei akuten nozizeptiven Schmerzen als wirkungsvoll erwiesen.

Die Kombination von Paracetamol und Codein ist in klinischen Studien mit unterschiedlichen Analgetika und Plazebo verglichen worden. Die fixe Kombination war Plazebo in allen Fällen statistisch signifikant überlegen. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass die analgetische Wirksamkeit der Kombination auch bei einer Steigerung der Dosis der einzelnen Arzneistoffe der analgetischen Wirksamkeit der Einzelstoffe unter der Voraussetzung vertretbarer Risiken überlegen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol
Resorption
Paracetamol wird nach oraler Gabe rasch (0,5 – 1,5 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen) und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 30 – 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Die Metabolisierung erfolgt überwiegend in der Leber durch direkte Konjugation mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über das Cytochrom P 450-System (hauptsächlich CYP2E1) mit Bildung des toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise gebunden und ausgeschieden wird, dessen Konzentration jedoch im Falle einer massiven Intoxikation stark erhöht ist.

Elimination
Die Ausscheidung erfolgt renal. 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 Überdosierung 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.

Codein
Resorption
Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird.

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber (große interindividuelle Unterschiede).
Hauptmetaboliten sind Morphin, Norcodein sowie Morphin- und Codeinkonjugate wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeit von 3 – 5 Stunden verlängert sich bei Niereninsuffizienz auf 9 – 18 Stunden und ist auch im Alter verlängert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, etwa 10% Codein werden unverändert ausgeschieden.

Codein durchdringt die Plazentaschranke und geht in den fetalen Kreislauf über. In der Muttermilch werden nach hohen Codeindosen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

Paracetamol und Codein zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, etwa gleiche Wirkdauer, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol
Im Tierversuch 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 Wirkmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderung 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 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 Fruchtschädigung.

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

Codein
In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein Tumor erzeugendes Potential von Codein. Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumstearat (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Cellulosepulver (E 460b), Crospovidon, Dimeticon 350 cSt (E 900), Glycerol(mono,tri)docosanoat, Macrogolcetylstearylether (4 EO-Einheiten) (Ph.Eur.), Sorbinsäure (Ph.Eur.), vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum (E 553b), Gereinigtes Wasser.

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 Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung

Originalpackung mit 10, 20 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

7776.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Mai 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. November 2007

10. Stand der Information

Januar 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin