

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Optipyrin® 1000 mg/60 mg Zäpfchen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält 1000 mg Paracetamol und 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat. Sonstiger Bestandteil: Entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Zäpfchen
Cremefarbenes, torpedoförmiges Zäpfchen.

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 führen 1 Zäpfchen Optipyrin ein, wenn erforderlich bis zu 4-mal täglich (in der Regel im Abstand von 6 bis 8 Stunden).

Codein sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden. Diese Dosis kann bis zu viermal täglich mit mindestens 6-stündigem Abstand angewendet werden. Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis. Die maximale tägliche Dosis von 4000 mg Paracetamol und 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat darf nicht überschritten werden.

Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren:

Die empfohlene Codein-Dosis für Kinder im Alter von 12 Jahren und älter sollte 1 Zäpfchen alle 6 Stunden, falls erforderlich bis zu einer Maximaldosis von 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat pro Tag betragen. Die Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (0,5–1 mg/kg).

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 Verstoffwechslung von Codein zu Morphin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

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

Ohne ärztliche Anweisung ist eine tägliche Dosis von 2000 mg Paracetamol nicht zu überschreiten.

Schwere Niereninsuffizienz

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

Dieses Produkt ist für Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geeignet, wenn eine reduzierte Dosis erforderlich ist. Geeignete Darreichungsformen sind verfügbar.

Ältere Patienten

Erfahrungen haben gezeigt, dass keine spezielle Dosisanpassung erforderlich ist.

Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber- / Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Paracetamol-Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2000 mg/Tag Paracetamol) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 Kg
- Chronischem Alkoholismus
- Wasserentzug
- Chronischer Unterernährung

Art der Anwendung

Die Zäpfchen sind möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After einzuführen. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in heißes Wasser tauchen.

Dauer der Anwendung

Die maximale Anwendungsdauer sollte auf drei Tage begrenzt sein. Wenn keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte den Patienten/Betreuungspersonen dazu geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken einer gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Optipyrin 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 Optipyrin 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).

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

Optipyrin 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
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) und Dialysepatienten.

Optipyrin sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- gleichzeitig Einnahme von Medikamenten die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase Mangel (Favismus)
- Hämolytischer Anämie
- Glutathion Mangel
- Dehydratation
- Chronische Mangelernährung
- Körpergewicht unter 50 kg
- Ältere Patienten

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionlücke (englisch: high anion gap metabolic acidosis [HAGMA]) besteht. Patienten mit hohem Risiko für HAGMA sind insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, insbesondere wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Kontrolle von 5-Oxoprolin im Urin, empfohlen, um das Auftreten von Säure-Base-Erkrankungen, nämlich HAGMA, festzustellen.

Wegen der genetischen Variabilität des CYP2D6 können selbst therapeutische Dosen von Codein zu einer verstärkten Bildung des aktiven Metaboliten Morphin mit den klinischen Zeichen einer Morphin-Vergiftung führen (siehe Abschnitt 4.9).

Daher 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.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Optipyrin 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.

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

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 Anwendung des Schmerzmittels erfolgen.

Ganz allgemein kann die langfristige Anwendung 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 Wiederverwendung von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

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

Codein als Bestandteil der fixen Kombination besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei vorher bestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen.

Codein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Missbrauch von Codein.

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

Die Behandlung von Patienten mit Z.n. Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphinkter Oddi können herzfarktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

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 verschriebenen 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 Opioidvergiftung 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 %

Postoperative Anwendung bei Kindern

Es gibt Berichte in der veröffentlichten Literatur, dass Codein, das postoperativ bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie 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 in-

nerhalb 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 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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).

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel wie 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.

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 potenziell hepatotoxische Substanzen sowie für Alkoholmissbrauch.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT oder Retrovir) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt.

Die Anwendung 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 Anwendung von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.

Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, insbesondere Warfarin. Daher sollte die langfristige Anwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungstendenz.

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

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung 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 Opioid-agonisten/- antagonist, wie z. B. Buprenorphin, Pentacozin ist eine Wirkungsabschwächung des Arzneimittels möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Optipyrin 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 Anwendung von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Codein

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.

Optipyrin darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate, nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Bei längerfristiger Anwendung von Codein kann sich eine Opioid-Abhängigkeit des Feten entwickeln.

Berichte über Entzugssymptome bei Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

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.

Stillzeit

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.

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 gefährlicher Tätigkeiten, beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4

Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Sehleistung verschlechtert sein oder Atemdepression auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4.)

Hinweis

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

Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten kann dosisabhängig Euphorie auftreten.

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.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen auslösen.

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 Optipyrin können Symptome einer Intoxikation auftreten, die den Symptomen einer Intoxikation mit den Einzelsubstanzen entsprechen.

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 mehr als 6 g 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.

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.

Systemorganklassen	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen wie Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Leichte Kopfschmerzen	Leichte Schläfrigkeit			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Gefäßerkrankungen		Bei der Einnahme hoher Dosen kommt es häufig zu Blutdruckabfall, Synkopen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Kurzatmigkeit		Bronchospasmen (Analgetika-Asthma), Lungenödem (bei hohen Dosen, insbesondere bei vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen (initial), Obstipation		Mundtrockenheit		Sehr selten gibt es Berichte über Rektalstenosen im Zusammenhang mit der chronischen und hochdosierten Anwendung von Paracetamol- bzw. Codein-haltigen Suppositorien.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus, Hautrötungen, allergische Exantheme, Urticaria	Schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom	Fälle von schweren Hautreaktionen (Toxische Epidermale Nekrolyse, akute generalisiertes Pustulöses Exanthem)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit				
Untersuchungen				Anstieg der leberspezifischen Laborwerte (Anstieg der Lebertransaminasen)	

Cave:

Abhängigkeitsentwicklung bei längerer Anwendung höherer Dosen möglich.

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

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 gesenkt 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.

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:

Codeinhaltiges Analgetikum

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 zentral wirksames schwaches Analgetikum. Codein entfaltet seine Wirkung über μ -Opioidrezeptoren, obwohl Codein eine schwache Affinität zu diesen Rezeptoren aufweist, und 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 Placebo verglichen worden. Die fixe Kombination war Placebo 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

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68–88% resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3–4 Stunden erreicht.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering.

Stoffwechsel

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 Sulfatkonjugate (20 bis 30%) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5% werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4 bis 6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung

von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Codein

Resorption

Nach rektaler Gabe wird Codein rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 60%, die relative Bioverfügbarkeit ca. 90% (Suppositorien gegenüber Tabletten). Nach der Resorption unterliegt Codein einem ausgeprägten first-pass-Effekt (5–20%). Maximale Plasmakonzentrationen (ca. 110 ng/ml) wurden nach etwa 1 Stunde erreicht (rektale Gabe, 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat). Die Plasmaeiweißbindung liegt unter 10%.

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/Codein

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 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.

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 Potenzial.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein Tumor erzeugendes Potenzial von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett, entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Blisterpackung mit 10 und 50 Zäpfchen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29

E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. Zulassungsnummer

54712.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

12.12.2005

10. Stand der Information

März 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Optipyrin® 1000 mg/60 mg Zäpfchen

Pfleger

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt