

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte

Paracetamol	500,0 mg
Phenylephrinhydrochlorid	10,0 mg
Dextromethorphanhydrobromid	
1 H ₂ O	15,0 mg

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel mit 15 g Granulat enthält:

Paracetamol	500,0 mg
Phenylephrinhydrochlorid	10,0 mg
Dextromethorphanhydrobromid	
1 H ₂ O	15,0 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten, nur wenn folgende Symptome gemeinsam auftreten: Husten, Schwellung der Nasenschleimhaut bei Schnupfen, Fieber sowie Kopf-, Glieder- oder Halsschmerzen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bzw. 43 kg Körpergewicht nehmen den Inhalt eines Beutels nach Auflösen in heißem Wasser ein.

Die Einnahme von Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte soll ohne Anweisung des Arztes nicht häufiger als 1 Beutel alle 6 Stunden erfolgen, dies entspricht einer Maximaldosis von 2000 mg Paracetamol, 60 mg Dextromethorphanhydrobromid und 40 mg Phenylephrinhydrochlorid pro Tag (24 Stunden).

Art und Dauer der Anwendung

Den Inhalt eines Beutels Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte in einem Glas mit heißem, nicht kochendem Wasser (ca. 150 ml) aufgießen, umrühren und so heiß wie möglich trinken.

Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte soll ohne ärztlichen Rat nicht länger als 1 Woche und nicht in höherer Dosierung als angegeben eingenommen werden.

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 unter 12 Jahren bzw. 43 kg Körpergewicht

Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte sollte von Kindern unter 12 Jahren bzw. unter 43 kg Körpergewicht nicht eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Phenylephrinhydrochlorid, Dextromethorphanhydrobromid oder einem der sonstigen Bestandteile.
- bei grünem Star (Engwinkelglaukom)
- bei erhöhter Schilddrüsenfunktion
- bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh >9)
- bei schweren organischen Herz- und Gefäßveränderungen, Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck
- bei Asthma bronchiale, chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, Pneumonie, Ateminsuffizienz und Atemdepression
- in Schwangerschaft und Stillzeit
- bei Kindern unter 12 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern, sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig angewendet werden, kein Paracetamol enthalten. Ebenso sollte die gleichzeitige Einnahme von schleimhautabschwellenden Arzneimitteln sowie Husten- und Erkältungspräparaten vermieden werden.

Das Arzneimittel sollte in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht (d. h. mit einem verlängerten Dosisintervall oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh <9)
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- gleichzeitige Einnahme oder bis zu 2 Wochen zurückliegende Einnahme von MAO-Hemmern, Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmern oder trizyklischen Antidepressiva
- Verengung der ableitenden Harnwege (z. B. Prostatavergrößerung)
- Tumoren des Nebennierenmarks
- allen Erkrankungen von Herz, Gefäßen (z. B. Raynauds Phänomen) und Kreislauf, insbesondere Mangeldurchblutung der Herzkranzgefäße, Bluthochdruck, Durchblutungsstörungen des Gehirns und Neigung zu Schwindel
- Diabetes mellitus

Bei produktivem Husten mit erheblicher Schleimbildung ist Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte nur unter strenger Nutzen/Risiko Abwägung mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über einen längeren Zeitraum, muss der Arzt konsultiert werden.

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

Bei längerem hochdosierten, 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 hochdosiertem, 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 nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte nicht einnehmen.

Ein Beutel enthält 13,8 g Zucker (Sucrose) entsprechend 1,15 BE. Dies ist bei Patienten mit Diabetes zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger oder bis zu 2 Wochen zurückliegender Einnahme von MAO-Hemmern oder gleichzeitiger Einnahme von selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern oder trizyklischen Antidepressiva sind Wirkungen auf das Zentralnervensystem wie Erregungszustände und Verwirrtheit, hohes Fieber, Veränderungen von Atmungs- und Kreislauffunktionen (sogenanntes Serotonin-Syndrom) sowie ein starker Blutdruckanstieg möglich.

Bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem und bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol kann es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen.

Gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Betäubungsmitteln (Anästhetika), herzwirksamen Glykosiden (z. B. Digoxin), COMT-Hemmern, schleimhautabschwellenden Mitteln, Appetitzüglern und anderen sympathomimetisch (adrenalinähnlich) wirkenden Arzneimitteln kann zu verstärkten Herz-Kreislauf-Wirkungen dieser Medikamente (z. B. Blutdruckanstieg unregelmäßiger Herzschlag, erhöhtes Herzanfallrisiko) führen. Ebenso kann die Wirkung von Atropinsulfat verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Blockern (z. B. Propranolol) oder anderen Antihypertonika (z. B. Guanethidin und Reserpin)

kann deren blutdrucksenkende Wirkung verringert und somit das Risiko von Bluthochdruck und Herz-Kreislaufbeschwerden erhöht werden.

Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr 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 potentiell 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.

Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

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.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und der Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das Cytochrom P450–2D6-Enzymsystem der Leber und damit die Metabolisierung von Dextromethorphan hemmen insbesondere Amiodaron, Chinidin, Fluocetin, Haldoperidol, Paroxetin, Propafenon Thioridazin, Cimetidin und Ritonavir – kann es zu einem Anstieg der Konzentration von Dextromethorphan kommen

Bei kombinierter Anwendung von Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte mit Sekretolytika (schleimlösenden Hustenmitteln) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Cumarinderivaten sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht zu beurteilen. Eine Langzeitanwendung dieses Arzneimittels bei Patienten, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Schwangerschaft

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche uner-

wünschte 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.

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien an begrenzten Populationen geben bislang keinen Hinweis auf eine erhöhte Missbildungshäufigkeit bei pränatal dextromethorphanexponierten Kindern, jedoch dokumentieren sie nur ungenügend Zeitpunkt und Anwendungsdauer von Dextromethorphan. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität lassen für Dextromethorphan kein Gefahrenpotential für den Menschen erkennen.

Nach systemischer Resorption von Phenylephrinhydrochlorid kann vor allem im höheren Dosierungsbereich die fetale Sauerstoffversorgung vermindert werden, wodurch nach klinischen Befunden teratogene Effekte nicht auszuschließen sind.

Stillzeit

Nach der oralen Anwendung wird Paracetamol in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Bislang sind keine unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen während des Stillens bekannt.

Untersuchungen zu einem Übergang von Dextromethorphanhydrobromid oder Phenylephrinhydrochlorid in die Muttermilch liegen nicht vor. Da eine atemdepressive Wirkung auf den Säugling nicht auszuschließen ist, ist Dextromethorphan in der Stillzeit kontraindiziert.

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

Phenylephrinhydrochlorid wirkt auch in geringeren Dosen akkomodationshemmend und mydriatisch. In seltenen Fällen kann daher nach Anwendung von Cetebe antiGrippal Erkältungs-Trunk Forte die Sehfähigkeit kurzfristig beeinträchtigt sein. Der Patient darf für diesen Zeitraum kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gelegentlich zu leichter Müdigkeit führen und dadurch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Leber- und Gallenerkrankungen

- Selten:
Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Sehr selten:
Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

- Sehr selten:
Allergische Reaktionen durch die Wirkstoffe von einfachem Hautausschlag oder Urtikaria bis hin zu Quincke-Ödem Stevens Johnson Syndrom und anaphylaktischem Schock.

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig:
Leichte Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Schwindelgefühl
- Selten:
Kopfschmerzen
- Sehr selten:
Benommenheit, Halluzinationen, bei Missbrauch Entwicklung einer Abhängigkeit

Herzerkrankungen

- Selten:
Blutdruckanstieg, Herzklopfen, Störungen der Herzschlagfolge (ventrikuläre Rhythmusstörungen) und Herzenge (pektanginöse Beschwerden)

Gefäßerkrankungen

- Selten:
Periphere Durchblutungsstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Sehr selten: bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma) durch Paracetamol

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig:
Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden und Erbrechen
- Selten:
Appetitminderung

Augenerkrankungen

- Sehr selten:
Erhöhung des Augeninnendrucks, Mydriasis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Sehr selten:
Schwierigkeiten beim Wasserlassen, insbesondere bei Männern mit einer Prostatavergrößerung

4.9 Überdosierung

1. Paracetamol:

Eine Überdosierung mit Paracetamol kann zu Leberversagen führen.

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.

2. Phenylephrinhydrochlorid:

Als Symptome einer Überdosierung mit Phenylephrinhydrochlorid sind zu erwarten: Hypertonie mit Herzklopfen, Kopfschmerzen, Erbrechen; anfangs Tachykardie, später Glomus-caroticum-Stimulation, eventuell reflektorische Bradykardie. In schweren Fällen können Verwirrung, Halluzinationen, Krämpfe und Arrhythmien auftreten. Die toxische Dosis per os beträgt für Kinder 3 mg und für Erwachsene 300 mg Phenylephrinhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Bei Ingestion Kohlegabe und eventuell Magenspülung.

Bei Reflexbradykardie Gabe von Atropin (bei Kindern 0,01 bis 0,02 mg/kg Körpergewicht), bei gefährlicher Hypertension Phentolamin als peripherer alpha-Rezeptorenblocker.

3. Dextromethorphanhydrobromid:

Symptome einer Überdosierung
Erregungszustände
Schwindelgefühl

Atemdepression
Halluzinationen, Bewusstseinsstörungen
Blutdruckabfall, Tachykardie erhöhter Muskeltonus
Ataxie.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Falls erforderlich, sind intensivmedizinisches Monitoring mit symptombezogener Therapie einzuleiten. Naloxon kann als Antagonist angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika-haltige Grippemittel
ATC-Code: R05XA01

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.

Phenylephrinhydrochlorid gehört zu der Gruppe der α -Sympathomimetika (α -Rezeptoragonisten) mit ausgeprägten dekongestiven Eigenschaften. Die Selektivität für α -Rezeptoren kann anhand tierexperimenteller Modelle belegt werden. So antagonisiert z. B. Bunazosin als ausgeprägter α -Rezeptorenblocker die Vasokonstriktion durch Phenylephrinhydrochlorid an Arterien des Kaninchenauges. Die Anwesenheit von α -Rezeptoren an den inneren Augenmuskeln ist die Grundlage der mydriatischen und teilweise auch augeninnendrucksenkenden Wirkung von Phenylephrinhydrochlorid bei hoher Dosierung (2,5–10 %). Die allein vasokonstriktorische Wirkung wird dagegen im niedrigen Dosisbereich als Dekongestivum bei hyperämischen Reizzuständen des Auges und der Nasenschleimhaut genutzt.

Dextromethorphanhydrobromid ist ein 3-Methoxy-Derivat des Levorphanols. Es wirkt antitussiv, besitzt aber in therapeutischen Dosen keine analgetische, atemdepressive, psychotomimetische Wirkung und hat nur eine schwache Abhängigkeitspotenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

1. Paracetamol:

Resorption

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

2. Phenylephrinhydrochlorid:

Phenylephrinhydrochlorid wird nach oraler Applikation rasch und vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 38 % bezogen auf i.v. Dosierung aufgrund der First-pass-Konjugation in der Darmwand. Unverändert aufgenommenes Phenylephrinhydrochlorid wird in der Leber metabolisiert. In Anwesenheit von MAO-Hemmstoffen ist der Metabolismus von Phenylephrinhydrochlorid reduziert. Die Eliminationshalbwertszeit von i.v. und oral appliziertem Phenylephrinhydrochlorid liegt zwischen 2,1 und 3,4 Stunden. Innerhalb von 48 Stunden werden 80–86 % der verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden, dabei nur 2,6 % als unveränderte Substanz.

Systemische Pharmakokinetik:

Beim Erwachsenen wird ein messbarer Blutdruckanstieg bei i.v. Injektion von 0,75 mg Phenylephrinhydrochlorid mit einem Maximum nach einer Minute beobachtet. Systolischer und diastolischer Blutdruck gehen nach etwa 5 Minuten auf das Ausgangsniveau zurück.

3. Dextromethorphanhydrobromid:

Dextromethorphanhydrobromid wird nach oraler Applikation rasch resorbiert. Innerhalb von 2 Stunden werden maximale Plasmaspiegel erreicht.

Dextromethorphanhydrobromid wird in der Leber metabolisiert (first-pass-Effekt). Wesentliche Schritte sind die oxidative O- und N-Demethylierung und anschließende Kon-

jugation. Der aktive Hauptmetabolit ist Dextrophan, darüber hinaus werden (+)-3-Methoxymorphinan und (+)-3-Hydroxymorphinan gebildet. Der genetische Polymorphismus bei der oxidativen Metabolisierung (Debrisoquin-Typ) beträgt 5–10 %. Daher kann der renal ausgeschiedene Anteil bis 48 Stunden nach oraler Applikation zwischen 20 % und 86 % der verabreichten Dosis variieren. Im Harn werden freie oder konjugierte Metabolite wiedergefunden, nur ein kleiner Anteil des Wirkstoffes wird unverändert ausgeschieden. In den Faeces sind weniger als 1 % zu finden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 1,2–2,2 Stunden, kann aber bei abweichender Metabolisierung (Polymorphismus) bis zu 45 Stunden erreichen. Die Wirkung tritt 15–30 Minuten nach oraler Einnahme ein, die Wirkdauer beträgt ca. 3–6 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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.

2. Phenylephrinhydrochlorid

Akute Toxizität:

Akute systemische Toxizität: s. Abschnitt 4.9 „Überdosierung“.

Chronische/subchronische Toxizität:

Es liegen keine tierexperimentellen Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Phenylephrinhydrochlorid vor.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential:

Untersuchungen in verschiedenen in-vitro-Systemen ergaben keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Studien zum tumor erzeugenden Potential von Phenyl-

ephrinhydrochlorid wurden an Mäusen und Ratten über zwei Jahre durchgeführt. Hinweise auf neoplastische Veränderungen wurden bei keiner Tierart gefunden. Ratten zeigten dosisabhängig eine erhöhte Inzidenz für chronische fokale Entzündungen der Leber und Entzündungen der Prostata.

Reproduktionstoxizität:

Im Tierversuch an der Ratte war unter Behandlung mit Phenylephrinhydrochlorid dosisabhängig ein starker Abfall des uterinen Blutflusses, verbunden mit einem Anstieg des peripheren uterinen Gefäßwiderstandes und ein Anstieg der Kontraktilität des Myometriums zu beobachten, was zur Störung des fetalen Wachstums führte. In Embryonenkulturen der Ratte führte Phenylephrinhydrochlorid zu einer deutlichen Steigerung der Inzidenz für einen Situs inversus. In Erhebungen beim Menschen konnte keine signifikante Steigerung der Defektrate unter Phenylephrinhydrochlorid-Medikation nachgewiesen werden.

Phenylephrinhydrochlorid steigert im Tierversuch an der Ratte die teratogene Potenz des Carboanhydrase-Hemmers Acetazolamid (Reduktionsdefekte an den Gliedmaßen).

Es liegen keine Angaben zur Anwendung von Phenylephrinhydrochlorid in der Stillperiode vor.

3. Dextromethorphan

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an Hund und Ratte ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Dextromethorphanhydrobromid ist unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht worden. Ein bakterieller Test auf Punktmutationen verlief negativ. Ein mutagenes Potential kann nicht ausreichend beurteilt werden. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Embryotoxizität, peri/postnataler Toxizität und Fertilität an der Ratte verliefen bis zu einer Dosis von 50 mg/kg/Tag negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ascorbinsäure (Vitamin C), wasserfreie Citronensäure (Ph.Eur.), Talkum, Sucrose, Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid, arabisches Gummi, Bergamottöl, Aromastoffe

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

Originalpackung mit 2, 5, 6, 10 oder 12 Beuteln zu je 15 g Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Bußmatten 1

D-77815 Bühl

Tel.: 07223/76-0

Fax: 07223/76-4000

8. ZULASSUNGSNUMMER

5876.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/DATUM DER VERLÄNGERUNG

11. Juli 1985

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin