

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Grippostad® C Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 200 mg Paracetamol, 150 mg Ascorbinsäure, 25 mg Coffein, 2,5 mg Chlorphenaminmaleat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 2,374 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Kapseloberteil: gelb opak; Kapselunterteil: weiß opak, mit weißem bis gelblichem Pulver gefüllt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf- und Gliederschmerzen, Schnupfen und Reizhusten im Rahmen einer einfachen Erkältungskrankheit. Bei gleichzeitigem Fieber oder erhöhter Körpertemperatur wirkt Grippostad® C fiebersenkend.

Durch die fixe Kombination der Wirkstoffe in Grippostad® C kann bei Beschwerden, die überwiegend eines der genannten Symptome betreffen, keine individuelle Dosisanpassung vorgenommen werden. In solchen Situationen sind Arzneimittel in anderer Zusammensetzung vorzuziehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren nehmen 3-mal täglich je 2 Kapseln ein.

Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

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

Bei schwerer Niereninsuffizienz darf Grippostad® C nicht eingenommen werden (siehe Pkt. 4.3).

Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Grippostad® C sollte nicht ohne Befragen des Arztes über längere Zeit oder in höheren Dosen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Kinder unter 12 Jahren
- Schwangerschaft
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Grippostad® C sollte nur mit besonderer Vorsicht bzw. nach Rücksprache mit dem Arzt angewendet werden bei

- Nierenfunktionsstörungen

- Leberfunktionsstörungen
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Oxalat-Urolithiasis
- Eisen-Speichererkrankungen (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie)
- Chronischem Alkoholmissbrauch
- Pyloroduodener Obstruktion und Blasenhalsostruktion
- Engwinkelglaukom
- Ulcus ventriculi oder duodeni
- Hyperthyreose
- Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen)
- Angststörungen (Gefahr der Verstärkung).

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion, Verschlechterung der Symptome oder weiteren Komplikationen muss der Arzt konsultiert werden.

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

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

Warnhinweise

Paracetamol

Eine Überschreitung der empfohlenen Dosis kann wie bei allen Paracetamol-haltigen Arzneimitteln zu schweren Leberschäden führen. In diesem Fall ist eine umgehende Behandlung erforderlich.

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden sollte sichergestellt werden, dass auch bei Einnahme weiterer Paracetamol-haltiger Arzneimittel die Tages-Höchstdosis von Paracetamol (ab 43 kg Körpergewicht: 4000 mg Paracetamol) nicht überschritten wird.

Ascorbinsäure

Bei der Einnahme hoher Dosen von Ascorbinsäure (4 g täglich) wurden bei Patienten mit erythrozytärem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel in Einzelfällen z.T. schwere Hämolysen beobachtet. Eine Überschreitung der angegebenen Dosisempfehlung ist daher zu vermeiden.

Bei Disposition zur Nierensteinbildung besteht bei Einnahme hoher Dosen von Ascorbinsäure die Gefahr der Bildung von Calciumoxalatsteinen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Grippostad® C nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zu den Einzelkomponenten von Grippostad® C sind bekannt:

Paracetamol

- Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die zu einer Verlangsamung der

Magenentleerung führen, wie z.B. Propanthelin, kann zur Verzögerung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol führen.

- Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z.B. Metoclopramid, kann eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol bewirken.
- Die gleichzeitige Anwendung mit AZT (Zidovudin) kann die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärken. Grippostad® C soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT 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 Paracetamoldosis verringert werden.
- Salicylamide können zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol führen.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potentiell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.
- Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Chlorphenaminmaleat

Bei gleichzeitiger Einnahme von Chlorphenaminmaleat mit zentraldämpfenden Mitteln oder Alkohol wird die sedierende Wirkung verstärkt.

Coffein

- Coffein kann die sedativen Wirkungen verschiedener Substanzen wie z.B. Barbiturate, Antihistaminika etc. abschwächen
- Coffein wirkt synergistisch bezüglich der tachykarden Wirkung von z.B. Sympathomimetika, Thyroxin etc.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Theophyllin kann die Ausscheidung von Theophyllin vermindert sein.
- Coffein erhöht das Abhängigkeitspotential von Substanzen des Typs Ephedrin.
- Bei Kombination von Coffein und Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum (z.B. Benzodiazepine) können im Einzelnen unterschiedliche und nicht voraussehbare Wechselwirkungen auftreten.
- Orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber; Barbiturate und Nikotin beschleunigen ihn.
- Die gleichzeitige Gabe von Gyrasehemmern des Chinoloncarbonsäure-Typs kann die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

Ascorbinsäure

Bisher sind keine Wechselwirkungen bekannt geworden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

In der Schwangerschaft ist die Anwendung von Grippostad® C kontraindiziert, da epidemiologische Studien Hinweise auf ein erhöhtes Risiko durch Chlorphenamin für ZNS- bzw. kraniale Anomalien und Tumoren im Kindesalter ergeben haben. Es liegt außerdem eine Studie vor, die über ein erhöhtes Risiko für retrolentale Fibroplasien bei Frühgeborenen nach Antihistamin-Exposition in den letzten zwei Wochen vor der Geburt berichtet.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Chlorphenaminmalerat in die Muttermilch ausgeschieden wird, darf unter der Behandlung mit Grippostad® C nicht gestillt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und/oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße in Zusammenwirken mit Alkohol.

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 $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Untersuchungen

Häufigkeit nicht bekannt: Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glukose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

Nach Gabe von Grammdosen an Ascorbinsäure kann die Ascorbinsäurekonzentration im Harn soweit ansteigen, dass die Messung verschiedener klinisch-chemischer Parameter (Glukose, Harnsäure, Kreatinin, anorganisches Phosphat) gestört ist. Ebenso kann es nach Grammdosen zu falsch negativen Ergebnissen bei versuchtem Nachweis von okkultem Blut im Stuhl kommen. Allgemein können chemische Nachweismethoden, die auf Farbreaktionen beruhen, beeinträchtigt werden.

Die Reaktion von kutanen Allergietests kann durch Chlorphenaminmalerat abgeschwächt werden.

Herzkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Arrhythmien wie z. B. Tachykardie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen im Blutbild wie Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, aplastische Anämie sowie bei hoher Dosierung leichte Methämoglobinbildung.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Dyskinesien.
Häufigkeit nicht bekannt: Sedierung, Benommenheit.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Glaukomauslösung (Engwinkelglaukom), Sehstörungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen, bei vorbelasteten Personen kann durch Paracetamol ein Bronchospasmus ausgelöst werden (Analgetika-Asthma).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit.
Sehr selten: Gastrointestinale Beschwerden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Miktionsbeschwerden. Nach längerer Einnahme höherer Dosen Nierenschäden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (erythematös oder urtikariell), unter Umständen begleitet von Temperaturanstieg (Arzneimittelfieber) und Schleimhautläsionen.

Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Appetitsteigerung.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Für den Wirkstoff Paracetamol sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen und anaphylaktischer Schock) beschrieben worden.

Häufigkeit nicht bekannt: Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse/Lyell-Syndrom sind in Einzelfällen im zeitlichem Zusammenhang mit Grippostad® C aufgetreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen
Sehr selten: Nach längerer Einnahme höherer Dosen oder bei Überdosierung kann es zu Leberschäden kommen.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Reaktionen.
Häufigkeit nicht bekannt: Innere Unruhe, Schlaflosigkeit.

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

Symptome einer Intoxikation
Überdosierungen mit Grippostad® C sind bisher nicht bekannt geworden.

Die Symptome einer Überdosierung mit Grippostad® C setzen sich aus den Symptomen der Intoxikationen mit den Einzelsubstanzen zusammen.

Paracetamol

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 12–48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4–6 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.

Chlorphenaminmalerat

Bei Überdosierung kann es zu einem anticholinergen Syndrom mit Rötung des Gesichts, Ataxie, Erregung, Halluzinationen, Muskelzittern, Konvulsionen, erstarren und erweiterten Pupillen, trockenem Mund, Obstipation und abnorm hohem Fieber kommen. Daneben können auch zentralnervöse Zeichen einer Vergiftung (Halluzination, Koordinationsstörungen, Krämpfe) auftreten. Finale Symptome sind Koma, Atemlähmung und Herz-Kreislauf-Kollaps.

Coffein

Bei Aufnahme von 1 g Coffein oder mehr in kurzer Zeit können Vergiftungssymptome auftreten: Tremor, zentralnervöse Symptome, Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardie, Myokardschäden).

Ascorbinsäure

Zur Gefahr von Hämolyse und Nierensteinen (siehe Abschnitt 4.4). Nach Einzeldosen ab 3 g treten gelegentlich, ab 10 g fast

immer vorübergehende osmotische Diarrhöen auf, die von entsprechenden abdominalen Symptomen begleitet werden.

Therapie einer Intoxikation

Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationspräparate gegen Erkältungskrankheiten; Paracetamol, Kombinationen

ATC-Code: R05XA01

Paracetamol

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Chlorphenaminmaleat

Chlorphenamin ist ein klassisches H₁-Antihistaminikum, das die im Verlauf von Immunreaktionen auftretenden Histaminwirkungen unterdrückt. Hierzu zählen beim grippalen Infekt die erhöhte Kapillarpermeabilität im Bereich der Venolen sowie konstriktorische Erscheinungen der glatten Muskulatur, insbesondere der Bronchialmuskulatur. Abschwellung der Nasenschleimhaut und Verminderung der Schleimproduktion machen eine Nasenatmung wieder möglich.

Coffein

Coffein ist ein Xanthinderivat und verstärkt die analgetischen Eigenschaften des Paracetamols.

Ascorbinsäure

Ascorbinsäure ist ein essentieller Wirkstoff für den Menschen. Ascorbinsäure und die sich im Organismus hieraus bildende Dehydroascorbinsäure bilden ein Redoxsystem von großer physiologischer Bedeutung.

Ascorbinsäure wirkt aufgrund seines Redoxpotentials als Cofaktor zahlreicher Enzymsysteme (Kollagenbildung, Catecholaminsynthese, Hydroxylierung von Steroiden, Tyrosin und körperfremden Substanzen, Biosynthese von Carnitin, Regeneration von Tetrahydrofolsäure sowie Alpha-Amidierung von Peptiden, z. B. ACTH und Gastrin).

Ferner beeinträchtigt ein Mangel an Vitamin C Reaktionen der Immunabwehr, insbesondere die Chemotaxis, die Komplementaktivierung und die Interferonproduktion. Die molekularbiologischen Funktionen von Vitamin C sind noch nicht vollständig geklärt.

Ascorbinsäure verbessert durch die Reduktion von Ferri-Ionen und durch Bildung von Eisenchelaten die Resorption von Eisensalzen. Sie blockiert die durch Sauerstoffradikale ausgelösten Kettenreaktionen in wässrigen Körperkompartimenten. Die antioxidativen Funktionen stehen in enger bio-

chemischer Wechselwirkung mit denjenigen von Vitamin E, Vitamin A und Carotinoiden. Eine Verminderung potentiell kanzerogener Stoffe im Gastrointestinaltrakt durch Ascorbinsäure ist noch nicht ausreichend belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glukuronsäure 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 CYP-2E1) 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 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 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.

Chlorphenaminmaleat

Maximale Chlorphenamin-Blutspiegel werden 1–2 Stunden nach Applikation erzielt. Die Wirkdauer für Chlorphenamin wird mit 3–6 Stunden angegeben. Der Abbau erfolgt hauptsächlich in der Leber durch Hydroxylierung und Konjugation, aber auch Demethylierung und Bildung von N- und S-Oxiden.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe liegt bei 25–50% infolge des hohen *First-pass*-Effektes, der bei Leberinsuffizienz vermindert ist. Die Plasma-Proteinbindung liegt bei 69–72%. Das fiktive Verteilungsvolumen ist mit 3–7 l pro Kilogramm Körper-

gewicht relativ hoch. Die Plasma-Halbwertszeit von Chlorphenamin bei Erwachsenen liegt bei 15–36 h, bei Kindern bei 10–13 h. Bei Niereninsuffizienz ist mit einer Verlängerung der Halbwertszeiten der Metaboliten zu rechnen. Im Urin werden je nach pH (alkalisch bis sauer) 0–34% der Dosis als unverändertes Chlorphenamin ausgeschieden. Bei längerfristiger Gabe kann Kumulation eintreten.

Coffein

Nach oraler Gabe wird Coffein rasch und nahezu vollständig resorbiert ($t_{1/2} = 2–13$ Minuten) und ist praktisch vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme von 5 mg/kg wurde die C_{max} innerhalb 30–40 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 und 40% und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52–1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, wobei intra- und interindividuelle Schwankungen zu Werten von bis zu 9 oder 10 Stunden geführt haben.

Coffein und seine Metabolite werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn, gesammelt über 48 Stunden, fanden sich bis zu 86% der applizierten Dosis, wovon nur maximal 1,8% unverändertes Coffein war. 1-Methylharnsäure (12–38%), 1-Methylxanthin (8–19%) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15%) sind die Hauptmetabolite. Die Faeces enthielten nur 2–5% der Dosis. Als Hauptmetabolit wurde 1,7-Dimethylharnsäure identifiziert, die 44% der Gesamtdose ausmachte.

Ascorbinsäure

Ascorbinsäure wird im proximalen Dünndarm konzentrationsabhängig resorbiert. Mit steigender Einzeldosis sinkt die Bioverfügbarkeit auf 60–75% nach 1 g, auf ca. 40% nach 3 g bis hinunter auf ca. 16% nach 12 g. Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora überwiegend zu CO₂ und organischen Säuren abgebaut.

Bei gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische Turnover von 40 bis 50 mg/Tag bei Plasmakonzentrationen von 0,8–1,0 mg/dl erreicht. Der tägliche Gesamt-Turnover beträgt etwa 1 mg/kg KG. Bei extrem hohen oralen Dosen werden nach ca. 3 Stunden kurzfristig Plasmakonzentrationen bis zu 4,2 mg/dl erreicht.

Unter diesen Bedingungen wird Ascorbinsäure zu über 80% unverändert im Harn ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt im Mittel 2,9 Stunden. Die renale Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und anschließende Rückabsorption im proximalen Tubulus. Obere Grenzkonzentrationen bei gesunden Erwachsenen sind bei Männern $1,34 \pm 0,21$ mg und bei Frauen $1,46 \pm 0,22$ mg Ascorbinsäure/dl Plasma.

Der Gesamtkörpergehalt an Ascorbinsäure beträgt nach hoher Zufuhr von etwa 180 mg täglich mindestens 1,5 g. Ascorbinsäure reichert sich in Hypophyse, Nebennieren, Augenlinsen und weißen Blutkörperchen an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität Paracetamol

Im Tierversuch zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degenerationen des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s.o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metabolite, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit in hohen Dosen eingenommen werden.

Fälle von reversibler chronischer aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben. Orale Tagesdosen mit deutlich leberschädigender Wirkung liegen bei Nichtalkoholikern im Bereich von 5,8 g, wobei Intoxikationssymptome bereits 3 Wochen nach Einnahme auftreten können.

Chlorphenaminmaleat

Die LD₅₀ von Chlorphenaminmaleat nach oraler Gabe liegt bei Mäusen bei 162 mg/kg KG.

Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergaben keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Effekte.

Coffein

Im Tierexperiment ruft Coffein bei längerfristiger Gabe in hohen therapeutisch nicht relevanten Dosen Geschwüre im Gastrointestinaltrakt sowie Leber- und Nierenschäden hervor.

Ascorbinsäure

Subchronische und chronische Untersuchungen an Ratten ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Paracetamol

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d. h. nicht-toxischen Dosisbereich. Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorerzeugende Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Chlorphenaminmaleat

In-vitro-Untersuchungen mit Chlorphenamin ergaben keinen Hinweis auf ein für die klinische Anwendung relevantes mutagenes Potential.

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential.

Coffein

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, *in-vitro* ein chromosomenbrechendes Potential. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet jedoch darauf hin, dass *in vivo* keine mutagenen Wirkungen zu erwarten sind.

Aus Langzeitstudien ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Coffein.

Ascorbinsäure

In Langzeituntersuchungen an Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential beobachtet. Prüfungen an Zellkulturen bzw. im Tierversuch ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung im therapeutischen Dosisbereich.

Reproduktionstoxizität

Paracetamol

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.

Chlorphenaminmaleat

Chlorphenamin ist unzureichend auf reproduktionstoxische Risiken untersucht. Es liegen keine Daten zur Fertilität und zu den Effekten auf die postnatale Entwicklung vor.

Coffein

Coffein passiert die Plazenta. Bei sehr hohen Coffein-Dosen wurden bei verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der fruchtschädigenden Wirkung beobachtet. Bei Ratten wurden bei Verabreichung sehr hoher Coffein-Dosen (über 100 mg/kg KG) embryo- und fetotoxische, aber keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden.

Ascorbinsäure

Untersuchungen an zwei Tierspezies in täglichen Dosen von 150, 250, 500 und 1000 mg/kg KG ergaben keine fetotoxischen Effekte. Ascorbinsäure wird in die Muttermilch sezerniert und passiert die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Glyceroltristearat, Lactose-Monohydrat, Chinolingelb (E 104), Erythrosin (E 127), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über + 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Bliester
Originalpackung mit 24 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADA Consumer Health
Deutschland GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet:
www.stada.de

8. Zulassungsnummer

6301368.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

25. Januar 2005

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin