

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paracetamol-ratiopharm® 500 mg
Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 500 mg Paracetamol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Bruch-
kerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis
mäßig starker Schmerzen; Fieber.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach den Anga-
ben in der nachfolgenden Tabelle. Paracet-
amol wird in Abhängigkeit von Körperge-
wicht und Alter dosiert, in der Regel mit
10–15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maxi-
mal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtosis.

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

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage an-
halten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Siehe Tabelle

Art der Anwendung

Paracetamol-ratiopharm® 500 mg **Tablet-
ten** werden unzerkaut mit reichlich Flüssig-
keit eingenommen.

Besondere Patientengruppen

**Patienten mit Leberinsuffizienz und
leichter Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit Leber- oder Nieren-
funktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom
muss die Dosis vermindert bzw. das Dosis-
intervall verlängert werden.

**Patienten mit schwerer Niereninsuffi-
zienz**

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-
Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisin-
tervall von mindestens 8 Stunden eingehal-
ten werden.

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung er-
forderlich.

**Kinder und Jugendliche mit geringem
Körpergewicht**

Eine Anwendung von **Paracetamol-
ratiopharm® 500 mg Tabletten** bei Kind-
ern unter 4 Jahren bzw. unter 17 kg Kör-
pergewicht wird nicht empfohlen, da die
Dosisstärke für diese Patientengruppe nicht
geeignet ist. Es stehen jedoch für diese
Patientengruppe geeignete Dosisstärken
bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Körpergewicht bzw. Alter	Einzeldosis in Anzahl der Tabletten (entsprechende Paracetamoldosis)	max. Tagesdosis (24 Stunden) in Anzahl der Tabletten (entsprechende Paracetamoldosis)
17 kg–25 kg Kinder: 4–8 Jahre	½ Tablette (entsprechend 250 mg Paracetamol)	2 Tabletten (4 × ½ Tablette) (entsprechend 1.000 mg Paracetamol)
26 kg–32 kg Kinder: 8–11 Jahre	½ Tablette (entsprechend 250 mg Paracetamol) andere Darreichungsformen sind für diese Patientengruppe unter Umständen vorteilhafter, da sie eine genauere Dosierung von maximal 400 mg Paracetamol ermöglichen	2 Tabletten (4 × ½ Tablette) (entsprechend 1.000 mg Paracetamol) in Ausnahmefällen können bis zu 3 Tabletten (6 × ½ Tablette) täglich, in einem Dosierungs- intervall von mindestens 4 Stunden eingenommen werden, d. h. bis zu 1.500 mg Paracetamol täglich
33 kg–43 kg Kinder: 11–12 Jahre	1 Tablette (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 Tabletten (entsprechend 2.000 mg Paracetamol)
ab 43 kg; Kinder, Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene	1–2 Tabletten (entsprechend 500–1.000 mg Paracetamol)	8 Tabletten (entsprechend 4.000 mg Paracetamol)

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
Paracetamol oder einen der sonstigen Be-
standteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Um das Risiko einer Überdosierung zu ver-
meiden, sollte sichergestellt werden, dass
gleichzeitig angewendete Medikamente kein
Paracetamol enthalten.

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit
besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krank-
heit)

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekun-
därinfektion oder Anhalten der Symptome
über mehr als drei Tage, muss der Arzt
konsultiert werden.

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

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestim-
mungsgemäßem Gebrauch von Analgetika
können Kopfschmerzen auftreten, die nicht
durch erhöhte Dosen des Arzneimittels be-
handelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheits-
mäßige Einnahme von Schmerzmitteln,
insbesondere bei Kombination von mehrerer
schmerzstillender Wirkstoffe zur dauerhaften
Nierenschädigung mit dem Risiko eines
Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie)
führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem
hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemä-
ßem Gebrauch von Analgetika können
Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Mus-
kelschmerzen, Nervosität und vegetative
Symptome auftreten. Die Absetzsympto-
matik klingt innerhalb weniger Tage ab.
Bis dahin soll die Wiedereinnahme von

Schmerzmitteln unterbleiben und die erneu-
te Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat er-
folgen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen**

- Die Einnahme von Probenecid hemmt
die Bindung von Paracetamol an Gluc-
uronsäure und führt dadurch zu einer
Reduzierung der Paracetamol-Clearance
um ungefähr den Faktor 2. Bei gleich-
zeitiger Einnahme von Probenecid sollte
die Paracetamoldosis verringert werden.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Arz-
neimitteln, die zur Enzyminduktion in der
Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlaf-
mittel und Antiepileptika (u. a. Phenobar-
bital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie
Rifampicin, können auch durch sonst
unschädliche Dosen des Wirkstoffes Pa-
racetamol Leberschäden hervorgerufen
werden.
Gleiches gilt bei Alkoholmissbrauch.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Para-
cetamol und AZT (Zidovudin) wird die
Neigung zur Ausbildung einer Neutropen-
ie verstärkt. Dieses Arzneimittel sollte
daher nur nach ärztlichem Anraten
gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln,
die zu einer Beschleunigung der Magen-
entleerung führen, wie z. B. Metoclopra-
mid, bewirkt eine Beschleunigung der
Aufnahme und des Wirkungseintritts
von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Mit-
teln, die zu einer Verlangsamung der
Magenentleerung führen, können Auf-
nahme und Wirkungseintritt von Paracet-
amol verzögert werden.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme
von Paracetamol.
- Die wiederholte Einnahme von Paracet-
amol über mehr als eine Woche verstärkt
die Wirkung von Antikoagulantien, insbe-
sondere von Warfarin. Eine Langzeitan-

wendung von Paracetamol bei Patienten, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Blutungsneigung.

Auswirkungen 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

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte 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.

Unter normalen Anwendungsbedingungen kann Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol nicht über einen längeren Zeitraum, in höheren Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

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

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

Es sind keine negativen Auswirkungen zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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: Bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetica-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria, Quincke-Ödem und anaphylaktischem Schock

Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (arzneimittelinduziertes Stevens-Johnson-Syndrom - SJS, Toxische Epidermale Nekrolyse - TEN, Akutes Generalisiertes Pustulöses Exanthem - AGEP) berichtet.

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

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 Paracet-

amol 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-Acetylcystein 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
- kann durch Dialyse die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden
- sind Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide
ATC-Code: N02BE01

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

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 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 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 2 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus, wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkungsmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nicht-toxischen Dosisbereich.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante 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 Fruchtschädigungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon, Croscarmellose-Natrium, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch der Tabletten-Box:
1 Jahr

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 Tabletten
100 Tabletten*

* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3599.99.98

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Standardzulassung

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Paracetamol-ratiopharm® 500 g Tabletten**

● **Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Tabletten**

Für **Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Tabletten** wurde im Jahr 1985 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Paracetamol nach Einmalgabe von 1 Tablette **Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	8,80 ± 3,01	9,11 ± 3,74
t_{max} [h]	0,42 ± 0,50	0,33 ± 0,15
AUC [h × µg/ml]	21,40 ± 4,01	21,89 ± 4,27

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,8% (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

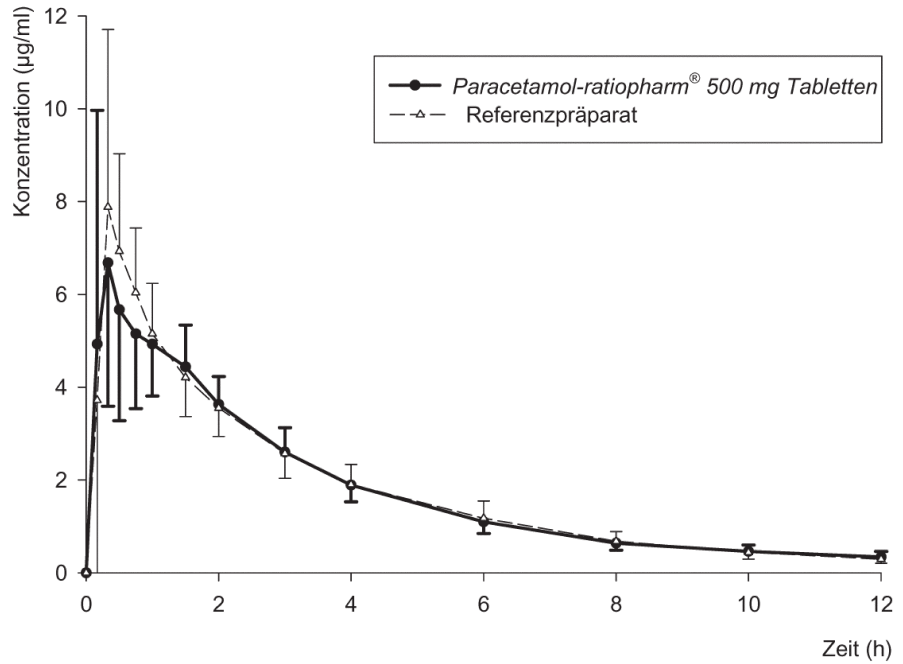


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Paracetamol nach Einmalgabe von 1 Tablette **Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.