

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Paracetamol, Gruppe 1B, in Stufe 1 nach § 35
Absatz 1 SGB V**

Vom 13. Mai 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf.....	3
4. Anlage.....	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Mai 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Paracetamol, Gruppe 1B“ in Stufe 1 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Paracetamol, Gruppe 1B“, wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Paracetamol
Festbetragsgruppe Nr.:	1B
Status:	nicht verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Brausetabletten, Filmtabletten, Granulat, Hartkapseln, Kapseln, Lösung zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Sirup, Tabletten, Tropfen zum Einnehmen (Lösung)“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Paracetamol, Gruppe 1B“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Filmtabletten“
- redaktionelle Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die Standard Terms

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Paracetamol, Gruppe 1B“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Paracetamol, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die

Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V ist nach 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) für Festbetragsgruppen der Stufe 1 die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 13. Mai 2014 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde zugestimmt und der Beschlusssentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert. Der Unterausschuss hat nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13.05.2014	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 13. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Paracetamol Gruppe: 1B	Filmtabletten	500 mg (w)	20	PARACETAMOL apo-rot	Actavis

Anlage

Festbetragsgruppe:

Paracetamol

Gruppe 1B

Gruppenbeschreibung

orale Darreichungsformen

nicht verschreibungspflichtig

Brausetabletten, **Filmtabletten**, Granulat, Hartkapseln, Kapseln, Lösung zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Sirup, Tabletten, Tropfen zum Einnehmen (Lösung) *

Wirkstoff	Paracetamol
Präparat	PARACETAMOL apo-rot
Hersteller	Actavis
Darreichungsform	Filmtabletten
Einzelwirkstärke	500 mg
Packungsgröße	20

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines),

Preis-/Produktstand: 15.04.2014

Paracetamol**Gruppe: 1B**

verschreibungsfrei

orale Darreichungsformen

Kapseln, Tabletten, Brausetabletten, Beutel, Granulat, Pulver, Tropfen, Lösung, Saft, Sirup

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
20	100	3,08	
24	200	4,38	
40	60	2,44	
40	100	3,14	
50	100	3,14	
100	30	1,76	
100	60	2,48	
250	10	1,04	
250	20	1,48	
450	10	1,06	
450	20	1,48	
500	10	1,06	
500	12	1,15	
500	20	1,50	
500	30	1,82	
500	40	2,09	
500	50	2,36	
600	5	0,76	
600	10	1,06	
1000	9	1,04	
1000	10	1,06	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
10280549	PARACETAMOL apo-rot 500 mg Fil..	20	FTA	Actavis	N2	0,50	1,00	-,-

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Paracetamol-Actavis 500 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 500 mg Paracetamol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Filmtablette

Kapselförmige, weiße Filmtablette (17,0 mm x 7,2 mm) mit einseitiger.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Paracetamol-Actavis ist nicht für Kinder mit einem Körpergewicht unter 26 kg bestimmt.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (mit einem Körpergewicht über 50 kg)

Die übliche Dosis beträgt je nach Bedarf 500 mg bis 1.000 mg alle 4 bis 6 Stunden bis zu einer Tagesgesamtdosis von maximal 3 g.

Die maximale Einzeldosis beträgt 1.000 mg.

Die maximale Tagesdosis darf nicht überschritten werden, da das Risiko einer schweren Leberschädigung besteht (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe (mit einem Körpergewicht von 20 – 50 kg)

Die empfohlene Tagesgesamtdosis von Paracetamol beträgt 60 mg/kg Körpergewicht aufgeteilt in 4 bis 6 Einzeldosen bzw. ca. 15 mg/kg alle 6 Stunden oder 10 mg/kg alle 4 Stunden. Die maximale Tagesdosis darf nicht überschritten werden, da das Risiko einer schweren Leberschädigung besteht (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Die Dosierung für Kinder richtet sich nach Körpergewicht und der geeigneten Darreichungsform. Angaben zum Alter der Kinder innerhalb der unten aufgeführten Gewichtsguppen dienen lediglich als Anhaltspunkte. Die regelmäßige Anwendung vermindert Schmerzen und Fieberschwankungen. Bei Kindern sollte die Anwendung regelmäßig erfolgen, auch nachts, bevorzugt in 6-Stunden-Intervallen bzw. in 4-Stunden-Intervallen.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 43 – 50 kg (ca. 12 – 15 Jahre)

Die übliche Dosis beträgt je nach Bedarf 500 mg alle 4 Stunden bis zu einer Tagesgesamtdosis von maximal 2,5 g.

Kinder mit einem Körpergewicht von 34 – 43 kg (ca. 11 – 12 Jahre)

Die übliche Dosis beträgt je nach Bedarf 500 mg alle 6 Stunden bis zu einer Tagesgesamtdosis von maximal 2 g

Kinder mit einem Körpergewicht von 26 – 34 kg (ca. 8 – 11 Jahre)

Die übliche Dosis beträgt je nach Bedarf 250 mg alle 4 Stunden oder 500 mg alle 6 Stunden bis zu einer Tagesgesamtdosis von maximal 1,5 g.

Niereninsuffizienz

Bei bestehender Niereninsuffizienz sollte Paracetamol mit besonderer Vorsicht eingenommen werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz wird empfohlen, das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min. sollte ein Dosierungsintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Leberinsuffizienz

Bei bestehender Leberinsuffizienz oder Gilbert-Syndrom sollte Paracetamol mit besonderer Vorsicht eingenommen werden. Die Dosis sollte vermindert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Chronischer Alkoholismus

Chronischer Alkoholkonsum kann die Toxizitätsschwelle von Paracetamol herabsetzen. Für diese Patienten sollte das Zeitintervall zwischen 2 Dosen mindestens 8 Stunden betragen. Eine Tagesgesamtdosis von 2 g Paracetamol darf nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Bei hohem Fieber oder Anzeichen einer Infektion nach mehr als 3 Tagen Einnahmedauer oder bei anhaltendem Schmerz nach mehr als 5 Tagen Einnahmedauer muss ein Arzt aufgesucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten ist von einer längeren oder häufigeren Anwendung und einer gleichzeitigen Einnahme anderer paracetamolhaltiger Arzneimittel abzuraten. Die Einnahme mehrerer Tagesdosen in einer Gabe kann zu einer schweren Leberschädigung führen. In diesem Fall kommt es nicht zur Bewusstlosigkeit. Es sollte jedoch umgehend ein Arzt aufgesucht werden. Eine dauerhafte Einnahme, die nicht unter ärztlicher Aufsicht stattfindet, kann schädlich sein. Bei Jugendlichen, die mit einer täglichen Dosis von 60 mg/kg Paracetamol behandelt werden, ist die gleichzeitige Einnahme eines anderen Fiebermittels nicht gerechtfertigt, außer im Falle der Wirkungslosigkeit.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Paracetamol ist geboten bei Patienten mit mäßig starker und schwerer Niereninsuffizienz, mit leichter bis mäßig starker Leberinsuffizienz (inkl. Gilbert-Syndrom), mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh >9), mit akuter Hepatitis, bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die Leberfunktionen beeinflussen, bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, bei hämolytischer Anämie, bei Dehydration durch Alkoholmissbrauch und bei chronischer Mangelernährung.

Die Risiken durch Überdosierung sind größer bei Patienten mit nicht-zirrhotischer, alkoholbedingter Lebererkrankung. Vorsicht ist geboten bei chronischem Alkoholmissbrauch. In diesem Fall darf eine Tagesdosis von 2 g nicht überschritten werden. Paracetamol darf nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden.

Bei hohem Fieber oder Anzeichen einer Infektion nach mehr als 3 Tagen Einnahmedauer oder bei anhaltendem Schmerz nach mehr als 5 Tagen Einnahmedauer muss ein Arzt aufgesucht werden.

Bei einer Langzeitbehandlung (>3 Monate) mit Analgetika, die alle 2 Tage oder häufiger eingenommen werden, können Kopfschmerzen auftreten oder sich verstärken. Durch die übermäßige Einnahme von Schmerzmitteln verursachte Kopfschmerzen (medikamentinduzierter Kopfschmerz) können nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden. In diesem Fall sollte das Schmerzmittel nach Rücksprache mit dem Arzt abgesetzt werden.

Bei abruptem Absetzen nach längerem, hoch dosiertem, 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 sollte nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Bei Asthma-Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure ist Vorsicht geboten, da es in einigen Fällen als Reaktion auf das Paracetamol zu leichten Bronchospasmen kam.

Aufgrund des Risikos einer irreversiblen Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.9) ist bei einer Überdosierung umgehend ein Arzt aufzusuchen, auch wenn der Patient sich gut fühlt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Paracetamol wird weitgehend in der Leber metabolisiert, daher kann es mit anderen Arzneimitteln zu Wechselwirkungen kommen, die dieselben Stoffwechselwege nehmen oder diese Wege inhibieren bzw. aktivieren können. Es wurde beobachtet, dass durch Enzyminduktion die Plasmakonzentration von Paracetamol um bis zu 60 % gesenkt wird.

Chronischer Alkoholmissbrauch oder die Einnahme von Substanzen, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Isoniazid und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), können durch die vermehrte und schnellere Bildung von toxischen Metaboliten die Hepatotoxizität von Paracetamol erhöhen. Aus diesem Grund ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Substanzen zur Enzyminduktion Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.9).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamol-Dosis verringert werden, da Probenecid die Glucuronsäurekonjugation von Paracetamol hemmt, und dadurch die Paracetamol-Clearance um ungefähr die Hälfte reduziert.

Die gleichzeitige Einnahme von Salicylamid kann die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol verlängern.

Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von Lamotrigin verringern. Das führt möglicherweise zu einer Verringerung der Wirkung durch eine mögliche Induktion seines Metabolismus in der Leber.

Paracetamol kann die Eliminationshalbwertszeit von Chloramphenicol deutlich erhöhen. Bei der Kombination von Paracetamol mit einer Injektionsbehandlung mit Chloramphenicol wird die Überwachung der Chloramphenicol-Plasmawerte empfohlen.

Die Aufnahme von Paracetamol in den Körper kann durch Metoclopramid und Domperidon beschleunigt, und durch Cholestyramin verringert werden. Die Einnahme von Cholestyramin und Paracetamol sollte um eine Stunde versetzt erfolgen, um eine maximale Wirkung zu erzielen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Die blutgerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarinen kann bei längerer, regelmäßiger Einnahme von Paracetamol erhöht werden und zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Der Effekt kann bereits bei täglichen Dosen von 1,5–2 g Paracetamol über einen Zeitraum von 5–7 Tagen auftreten. Die gelegentliche Einnahme hat keine signifikanten Auswirkungen.

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

Schwangerschaft

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus oder 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 (siehe Abschnitt 5.3).

In normalen therapeutischen Dosen gilt Paracetamol für eine kurzzeitige Anwendung als sicher und kann nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses während der gesamten Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Nach der oralen Anwendung geht Paracetamol in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nachteilige Folgen für den Säugling sind bisher nicht bekannt. Paracetamol kann von stillenden Müttern verwendet werden, solange die empfohlene Dosierung nicht überschritten wird. Bei einer dauerhaften Anwendung ist Vorsicht geboten.

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

Paracetamol hat keinen oder unwesentlichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei therapeutischen Dosen treten kaum Nebenwirkungen auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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).

Organklassensystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	selten	Thrombozyten- und Stammzellerkrankungen
	sehr selten	Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie und hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (außer Angioödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr selten	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	selten	Depression nicht näher bezeichnet (NNB), Verwirrtheit, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	selten	Tremor NNB, Kopfschmerzen NNB
Augenerkrankungen	selten	Abnormales Sehvermögen
Herzkrankungen	selten	Ödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	selten	Blutungen NNB, Bauchschmerzen NNB, Durchfall NNB, Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	selten	Leberfunktionsstörungen, Leberversagen, Lebernekrose, Gelbsucht
	sehr selten	Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	selten	Pruritus, Hautausschlag, Schweißausbrüche, Purpura, Angioödem, Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr selten	Sterile Pyurie (Urintrübung) und Nieren-Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	selten	Benommenheitsgefühl (außer Schwindel), Unwohlsein, Fieber, Sedierung, Arzneimittelwechselwirkungen NNB
	sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (Absetzen des Arzneimittels erforderlich)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	selten	Überdosierung und Vergiftung

Es traten einige Fälle von epidermaler Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Larynxödem, anaphylaktischem Schock, Anämie, Leberveränderungen und Hepatitis, Nierenveränderungen (schwere Nierenfunktionsstörung, interstitielle Nephritis, Haematurie, Anurie), Störungen des Gastrointestinaltrakts und Schwindel auf.

4.9 Überdosierung

Für Paracetamol besteht ein Intoxikationsrisiko 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.

Symptome

Die Symptome einer Paracetamol-Intoxikation sind Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Bauchschmerzen. In der Regel treten diese Symptome innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme auf. Eine Überdosierung mit ca. 7,5 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 und irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, oder auch zum Tod, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Werte von Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und Bilirubin sowie verringerte Prothrombinwerte beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden treten in der Regel erstmals nach 2 Tagen auf 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

- Sofortige Einweisung in ein Krankenhaus.
- Nach einer Überdosierung muss eine Blutprobe entnommen werden, um vor Beginn der Behandlung schnellstmöglich die Paracetamolkonzentration zu bestimmen.
- Schnelle Entleerung des eingenommenen Arzneimittels durch eine Magenspülung und nachfolgender Gabe von Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans).
 - Eine Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol absenken.
- Als Behandlung erfolgt intravenös oder oral eine Gabe des Antidots N-Acetylcystein (NAC) möglichst innerhalb der ersten 10 Stunden nach Einnahme. NAC kann aber auch nach 10 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Behandlung.
 - Symptomatische Behandlung.
- Zu Beginn der Behandlung und wiederholt alle 24 Stunden müssen Lebertests durchgeführt werden. In den meisten Fällen normalisieren sich die hepatischen Transaminasen innerhalb von 1 bis 2 Wochen bei vollständiger Wiederherstellung der Leberfunktion. In äußerst seltenen Fällen kann jedoch eine Lebertransplantation erforderlich werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika; Anilide; ATC-Code: N02BE01

Paracetamol ist eine analgetisch und antipyretisch wirkende Substanz. Es hat jedoch keine antiphlogistische Wirkung. Der analgetische Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Die zentrale Wirkung von Paracetamol ist die Hemmung von Cyclooxygenase, einem wichtigen Enzym für die Prostaglandinsynthese. Die Cyclooxygenasen des zentralen Nervensystems reagieren stärker auf Paracetamol als die peripheren Cyclooxygenasen. Das erklärt die antipyretische und analgetische Wirkung von Paracetamol. Paracetamol wirkt wahrscheinlich antipyretisch durch das zentrale Einwirken auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Paracetamol wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 Minuten bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen sind vergleichbar. Das Verteilungsvolumen von Paracetamol beträgt etwa 1 l/kg Körpergewicht. Bei therapeutischen Dosen ist die Plasmaproteinbindung gering.

Metabolismus

Bei Erwachsenen wird Paracetamol vorwiegend in der Leber über zwei hepatische Mechanismen metabolisiert: Glucuronsäurekonjugation (~60 %) und Schwefelsäurekonjugation (~35 %). Letztere ist nach Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P450 und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise durch Glutathion schnell entgiftet und nach Konjugation mit Cystein (~3 %) und Mercaptursäure im Urin ausgeschieden wird. Bei Neugeborenen und Kindern unter 12 Jahren erfolgt die Metabolisierung hauptsächlich durch Sulphatkonjugation, während die Glucuronidierung geringer ist als bei Erwachsenen. Bei Kindern ist die völlige Elimination mit der bei Erwachsenen vergleichbar aufgrund der erhöhten Fähigkeit zur Sulphatkonjugation.

Elimination

Die Ausscheidung von Paracetamol erfolgt vorwiegend im Urin. 90 % der aufgenommenen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronid- (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 Niereninsuffizienz, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol verlängert. Das Maximum der Wirkung korreliert in etwa mit der Plasmakonzentration. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert. Bei älteren Patienten ist die Fähigkeit zur Konjugation 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.

Umfangreiche Untersuchungen erbrachten keine Hinweise 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 karzinogene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol passiert die Plazenta.
Aus Tierstudien ergeben sich keine Hinweise auf Fertilitätstoxizität.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hyprolose
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um das Arzneimittel vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/Aluminium)

Packungsgrößen:
10 und 20 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 78
Hafnarfjörður
Island

Mitvertrieb:
Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Deutschland
Telefon: 089/558 909 – 0
Telefax: 089/558 909 – 240

8. Zulassungsnummer

80538.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

5. Mai 2011

10. Stand der Information

August 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig