

Paracetamol-ratiopharm[®] 1000 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paracetamol-ratiopharm[®] 1000 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1.000 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, längliche, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von:

- leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren (über 50 kg)

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 15 Jahren oder jünger stehen andere geeignetere Stärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) und Alter dosiert, in der Regel mit 10-15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG - aber nicht mehr als 3.000 mg als Tagesgesamtdosis. Siehe Details in nachfolgender Tabelle.

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

Bei Schmerzen, die länger als 5 Tage anhalten, oder Fieber, das länger als 3 Tage anhält, oder falls sich die Symptome verschlimmern oder weitere Symptome hinzukommen, muss ein Arzt aufgesucht werden.

Körpergewicht bzw. Alter	Einzeldosis	max. Tagesdosis (24 Stunden)
über 50 kg: Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene	500-1.000 mg Paracetamol	3.000 mg Paracetamol

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Paracetamol-ratiopharm[®] 1000 mg darf nicht zusammen mit Alkohol eingenommen oder verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Gilbert-Syndrom muss die Dosis reduziert oder das Dosisintervall verlängert werden.

Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten

ratiopharm

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis reduziert werden:

Glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10-50 ml/min	500 mg alle 6 h
< 10 ml/min	500 mg alle 8 h

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Diese Formulierung eignet sich nicht für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren bzw. einem Körpergewicht bis zu 50 kg, weil die Dosisstärke für diese Patientengruppe nicht geeignet ist. Für diese Patientengruppe stehen andere Stärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

Die Tagesgesamtdosis sollte in den folgenden Fällen 60 mg/kg/Tag (bis zu maximal 2 g/Tag) nicht überschreiten:

- leichte bis mäßige Leberfunktionsstörung, Gilbert-Syndrom (familiärer nicht-hämolytischer Ikterus)
- Dehydrierung
- chronische Mangelernährung
- chronischer Alkoholismus

Eine länger andauernde oder häufige Anwendung wird nicht empfohlen, eine längere Anwendung ohne medizinische Aufsicht kann schädlich sein.

Die Einnahme von Paracetamol mit Speisen und Getränken hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Propacetamol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die maximale Dosis darf nicht höher sein als:

- 60 mg/kg/Tag für Jugendliche und Erwachsene mit bis zu 50 kg Körpergewicht
- 3 g täglich für Jugendliche und Erwachsene mit mehr als 50 kg Körpergewicht.

Die empfohlene Dosierung darf nicht überschritten werden.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verringern, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig angewendete Arzneimittel kein Paracetamol enthalten.

Paracetamol sollte unter folgenden Umständen nur mit besonderer Vorsicht verabreicht werden:

- hepatozelluläre Insuffizienz
- Gilbert-Syndrom (familiärer nicht-hämolytischer Ikterus)
- chronischer Alkoholmissbrauch
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min [siehe Abschnitt 4.2])
- Dehydrierung
- chronische Fehlernährung (geringe Reserven an hepatischem Gluthation)
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- hämolytische Anämie

Bei Patienten mit verminderter Glutathionreserve, wie sie bei Patienten mit Mangelernährung, Sepsis, Lebererkrankung, Nierenerkrankung oder Alkoholmissbrauch beobachtet wurde, kann die Einnahme von Paracetamol das Risiko einer metabolischen Azidose oder eines Leberversagens erhöhen.

Ein Arzt muss konsultiert werden, wenn

- hohes Fieber auftritt
- Anzeichen einer Sekundärinfektion auftreten
- Fieber mehr als drei Tage anhält
- Schmerzen länger als 5 Tage anhalten.

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 bestimmungsgemäßigem 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 hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem 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.

Bei Patienten mit Alkoholmissbrauch muss die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Im Falle einer Überdosierung sollte sofort ärztlicher Rat eingeholt werden, auch wenn der Patient sich wohl fühlt, weil das Risiko eines irreversiblen Leberschadens besteht (siehe Abschnitt 4.9).

Vorsicht ist geboten bei asthmatischen Patienten, die empfindlich auf Acetylsalicylsäure reagieren, weil leichte Bronchospasmen auf Paracetamol (Kreuzreaktion) bei weniger als 5 % der getesteten Patienten berichtet wurde.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) besteht, insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis, Mangelernährung und anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) sowie bei Patienten, die Paracetamol in maximalen Tagesdosen anwenden. Eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Untersuchungen auf Pidosäure (Synonym: „5-Oxoprolin“) im Urin, wird empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamol-Dosis verringert werden.

Die Verstoffwechslung von Paracetamol ist bei Patienten beschleunigt, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z. B. Rifampicin und manche Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon). Einzelfallberichte beschreiben unerwartete Hepatotoxizität bei Patienten, die gleichzeitig enzyminduzierende Arzneimittel eingenommen hatten (siehe Abschnitt 4.9).

Ethanol potenziert die Toxizität von Paracetamol, möglicherweise durch die Induktion der hepatischen Produktion leberschädlicher Paracetamol-Metabolite.

Isoniazid reduziert die Clearance von Paracetamol, mit einer möglichen Verstärkung der Wirkung des Paracetamols und/oder der Toxizität, durch die Hemmung (Inhibition) des Metabolismus in der Leber.

Salicylamid kann die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol verlängern.

Durch eine mögliche Induktion des Metabolismus in der Leber kann Paracetamol die Bioverfügbarkeit von Lamotrigin reduzieren, mit einer möglichen Reduzierung der Wirksamkeit.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie und die Hepatotoxizität verstärkt. Dieses Arzneimittel sollte daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid oder Domperidon, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.

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

Paracetamol-ratiopharm[®] 1000 mg Tabletten

ratiopharm

Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol und sollte deswegen mindestens eine Stunde nach der Einnahme von Paracetamol angewendet werden.

Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, insbesondere von Warfarin. Eine Langzeitanwendung 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.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäure-Bestimmung, mittels Phosphorwolframsäure, und die Blutzuckerspiegel-Bestimmung mittels Glukoseoxidase-Peroxidase beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Menge an Daten, die bei Schwangeren erhoben wurden, zeigten weder Fehlbildungen noch Feto-/Neonataltoxizität. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, darf während der Schwangerschaft Paracetamol eingenommen werden, aber es sollte in der geringsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum und so selten wie möglich eingenommen werden.

Stillzeit

Paracetamol geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. In therapeutischen Dosen sind jedoch keine nachteiligen Folgen für den Säugling zu erwarten. Paracetamol kann während der Stillzeit eingenommen werden, sofern die empfohlene Dosierung nicht überschritten wird. Bei langfristiger Anwendung ist Vorsicht geboten.

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

Paracetamol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung der Nebenwirkungshäufigkeiten wurden folgende Kategorien 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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutbildungsstörungen (Blutplättchen und Stammzellen)

Sehr selten: Blutbildveränderungen wie z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulocytose (nach langfristiger Anwendung), hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Bronchospasmus (Analgetika-Asthma) bei empfindlichen Patienten, Überempfindlichkeitsreaktionen von Hautrötungen bis Urtikaria (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (die einen Behandlungsabbruch nötig machen)

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

Nicht bekannt: Einzelfälle von Erythema multiforme und anaphylaktischem Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Paracetamol-ratiopharm[®] 1000 mg Tabletten

ratiopharm

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depression (NOS), Konfusion, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Tremor (NOS), Kopfschmerzen (NOS)

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Blutungen (NOS), Bauchschmerzen (NOS), Durchfall (NOS), Übelkeit, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen, Leberfunktionsstörungen, Leberversagen, Gelbsucht

Sehr selten: Hepatotoxizität

Bereits die Anwendung von 7,5 g Paracetamol kann zu Leberschäden führen (bei Kindern: mehr als 140 mg/kg Körpergewicht); höhere Dosen können eine irreversible Lebernekrose verursachen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Pruritus, Hautausschlag, Schwitzen, Purpura, Angioödem, Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: sterile Pyurie (trüber Urin) und renale Nebenwirkungen (z. B. Nierenversagen)

Nicht bekannt: interstitielle Nephritis nach längerer Anwendung hoher Dosen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Schwindelgefühle (ausgenommen Vertigo), Unwohlsein, Fieber, Sedierung, Arzneimittelwechselwirkungen (NOS)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Selten: Überdosierung und Vergiftung

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 anzuzeigen über:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments

de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Überdosierung

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, Neigung zu Glutathionmangel (z. B. bei chronischer Fehlernährung, cystischer Fibrose, HIV-Infektion, Kachexie) und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut). In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Paracetamol-ratiopharm[®] 1000 mg Tabletten

ratiopharm

Symptome

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

Eine sofortige Behandlung ist bei Paracetamol-Überdosierung wesentlich. Auch wenn signifikante frühe Symptome fehlen, sollten solche Patienten sofort in ein Krankenhaus überwiesen und behandelt werden. Die Symptome können auf Übelkeit und Erbrechen beschränkt sein und reflektieren möglicherweise nicht die Schwere der Überdosierung und das Risiko von Organschäden. Weitere Maßnahmen sollten entsprechend der üblichen Richtlinien zum Umgang mit Überdosierungen erfolgen.

Die Gabe von Aktivkohle sollte erwogen werden, wenn die Überdosis vor weniger als einer Stunde eingenommen wurde. Die Plasmakonzentration von Paracetamol sollte mindestens 4 h nach der Einnahme bestimmt werden (frühere Konzentrationen sind unzuverlässig). Eine Behandlung mit N-Acetylcystein kann bis zu 24 h nach der Einnahme von Paracetamol erfolgen, jedoch wird die maximale protektive Wirkung bis zu 8 h nach der Einnahme von Paracetamol erreicht. Die Effektivität dieses Gegenmittels lässt nach diesem Zeitraum rapide nach. Falls nötig, sollte der Patient N-Acetylcystein intravenös erhalten, nach dem bewährten Dosierungsschema. Wenn kein Erbrechen erfolgt, kann orales Methionin in abgelegenen

Gegenden eine geeignete Alternative außerhalb des Krankenhauses sein. Die Behandlung von Patienten, die sich mit schweren Leberfunktionsstörungen mehr als 24 h nach der Einnahme von Paracetamol präsentieren, sollte mit einer Giftnotrufzentrale oder einem Leberzentrum abgesprochen werden.

Die Serumkonzentration von Paracetamol kann durch Dialyse gesenkt werden.

Die Anwendung von Acetylcystein ist auch bei der Behandlung von Paracetamol-induzierter metabolischer Azidose vorteilhaft.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika; Anilide

ATC-Code: N02BE01

Paracetamol hat sowohl analgetische als auch antipyretische Wirkung. Es hat jedoch keine antiinflammatorische Wirkung.

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.

Biotransformation

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 P450 (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.

Paracetamol-ratiopharm[®] 1000 mg Tabletten

ratiopharm

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.

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 ein teratogenes Potential von Paracetamol.

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Maisstärke, Talkum, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

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

Undurchsichtige PVC/Alu-Pergamin-Blisterpackung

Packungsgröße: 10 Tabletten

Paracetamol-ratiopharm[®] 1000 mg Tabletten

ratiopharm

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

81886.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten* wurde im Jahr 2009 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 42 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Paracetamol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [$\mu\text{g/ml}$]	17,29 ± 4,36	18,75 ± 5,94
t_{\max} [h]	0,79 ± 0,33	0,94 ± 0,70
AUC_t [$\text{h} \times \mu\text{g/ml}$]	60,50 ± 18,88	61,58 ± 20,01

C_{\max} Maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC_t Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

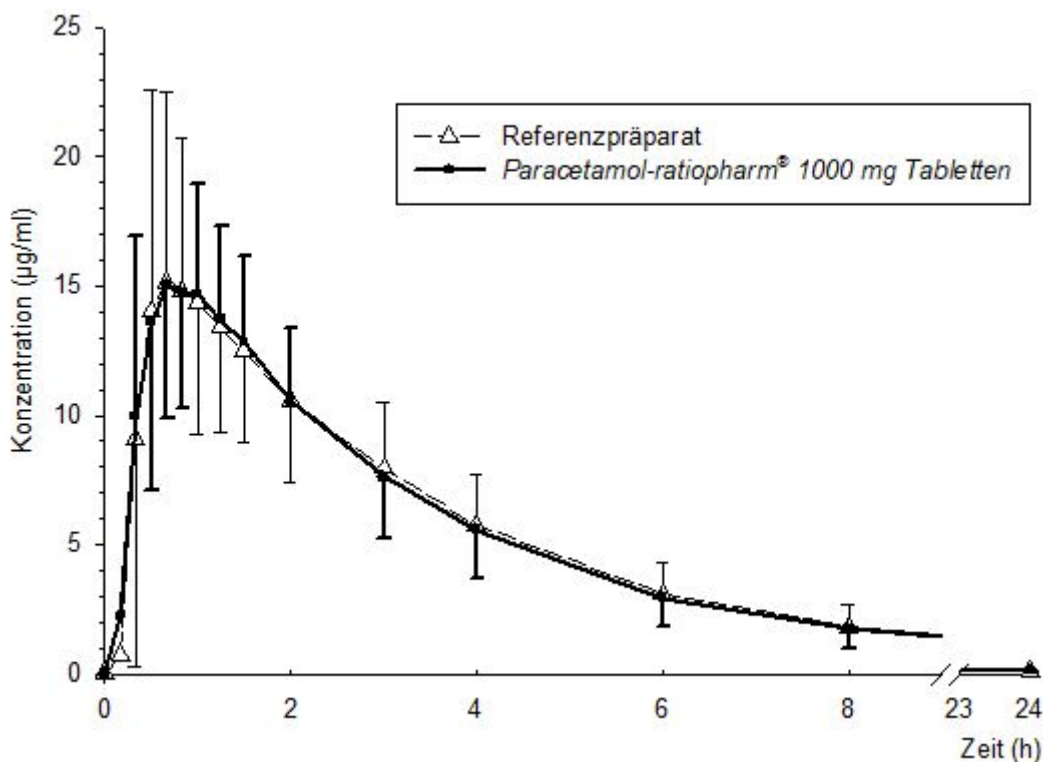


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Paracetamol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt **98,2 %** (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

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