Pfizer

Gelonida Schmerztabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gelonida® Schmerztabletten
Tabletten mit 500 mg Paracetamol und 30 mg Codeinphosphat-Hemihydrat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Paracetamol, Codeinphosphat-Hemihydrat

1 Tablette enthält 500 mg Paracetamol und 30 mg Codeinphosphat-Hemihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gelonida Schmerztabletten sind indiziert für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z. B. Paracetamol oder Ibuprofen (alleine) nicht gelindert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben: Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche über 12 Jahre nehmen jeweils 1 bis 2 Tabletten ein. Diese Dosis kann bis zu viermal täglich mit mindestens 6-stündigem Abstand eingenommen werden.

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert (in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg KG als Einzeldosis). Bezogen auf den Paracetamol-Anteil der fixen Kombination dürfen 60 mg/kg Körpergewicht (KG) als Tagesgesamtdosis nicht überschritten werden.

Bezogen auf den Codein-Anteil der fixen Kombination ergibt sich daraus eine maximale Tagesdosis von 150 bis 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (entsprechend 5 bis 8 Tabletten). Die maximale tägliche Dosis von Codein darf 240 mg nicht überschreiten. Die Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (0,5 – 1 mg/kg).

Siehe Tabelle oben

Aufgrund des Wirkstoffs Codein sollten Gelonida Schmerztabletten in der niedrigsten wirksamen Dosis für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden.

Die maximale Anwendungsdauer sollte auf drei Tage begrenzt sein. Wenn keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte den Patienten/ Betreuungspersonen dazu geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.

Kinder im Alter von unter 12 Jahren:
Gelonida Schmerztabletten dürfen bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren wegen des Risikos einer Opioidvergiftung aufgrund der variablen und unvorhersehbaren Verstoffwechslung von Codein zu Morphin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der Tabletten	Max. Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
ab 43 kg Jugendliche (ab 12 J.) und Erwachsene	1 bis 2 Tabletten (entsprechend 500 bis 1.000 mg Paracetamol und 30 bis 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)	5 bis 8 Tabletten (entsprechend 2.500 bis 4.000 mg Paracetamol und 150 bis 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)

4.3 Gegenanzeigen

Gelonida Schmerztabletten dürfen nicht angewendet werden bei
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kindern unter 12 Jahren
- Ateminsuffizienz
- Pneumonie
- akutem Asthmaanfall
- nahender Geburt
- drohender Frühgeburt
- Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- allen Kindern und Jugendlichen (0 bis 18 Jahre), die sich einer Tonsillektomie und/ oder Adenotomie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms unterziehen müssen, aufgrund eines erhöhten Risikos zur Ausbildung von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)
- Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Medikamente kein Paracetamol oder Codein enthalten.

Gelonida Schmerztabletten sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei
- Opioidabhängigkeit
- Bewusstseinsstörungen
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5)
- chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung

Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls sind erforderlich bei
- Leberfunktionsstörungen
- chronischem Alkoholmissbrauch
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) und Dialysepatienten

CYP2D6-Metabolismus

Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu Morphin, seinem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wenn bei einem Patienten ein Mangel an diesem Enzym besteht oder er dieses gar nicht besitzt, wird eine adäquate analgetische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 % der kaukasischen Bevölkerung diesen Mangel aufweisen. Wenn der Patient jedoch ein extensiver oder ultraschneller Metabolisierer ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass er selbst bei üblicherweise verschriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickelt. Diese Patienten wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was höhere als die zu erwartenden Morphin-Plasmaspiegel zur Folge hat. Allgemeine Symptome einer Opioidvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen kann dies auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression beinhalten, was lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen tödlich sein kann.

Daher sollte zu Beginn der Behandlung die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Atemfunktionsstörungen.

Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind im Folgenden zusammengefasst:

Bevölkerungsgruppe	Prävalenz %
Afrikaner/Äthiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % bis 6,5 %
Asiaten	1,2 % bis 2 %
Kaukasier	3,6 % bis 6,5 %
Griechen	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Postoperative Anwendung bei Kindern

Es gibt Berichte in der veröffentlichten Literatur, dass Codein, das postoperativ bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/ oder Adenotomie zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe angewendet wurde, zu seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, geführt hat (siehe auch Abschnitt 4.3). Alle Kinder erhielten Dosen von Codein, die innerhalb des angemessenen Dosierungsbereichs lagen; es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Kinder entweder ultraschnelle oder extensive Metabolisierer bezüglich ihrer Fähigkeit zur Metabolisierung von Codein zu Morphin waren.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich durch neuromuskuläre Störungen, schwere Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungeninfektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe. Diese Faktoren können die Symptome einer Morphinvergiftung verschlimmern.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Gelonida Schmerztabletten und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, sowie auch Alkohol, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Gelonida Schmerztabletten zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.
Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Gelonida Schmerztabletten muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Die Behandlung von Patienten mit Z. n. Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzinfarktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte dieses Arzneimittel nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Absetzungssymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Hinweise im Zusammenhang mit Paracetamol

Paracetamol kann schwere Hautreaktionen wie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) verursachen, die tödlich sein können. Patienten sollten über die Anzeichen schwerer Hautreaktionen aufgeklärt werden. Die Anwendung des Arzneimittels sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag oder eines anderen Anzeichens einer Überempfindlichkeit abgebrochen werden.

Bei längerem hoch dosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Paracetamol können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. In solchen Fällen darf ohne eine ärztliche Beratung keine weitere Einnahme des Schmerzmittels erfolgen.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schweren Leberschäden führen.

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mit Schmerzmitteln vom Typ der Antiphlogistika/ Antipyretika, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetikanephropathie) führen.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke (englisch: high anion gap metabolic acidosis [HAGMA]) besteht. Patienten mit hohem Risiko für HAGMA sind insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, insbesondere wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden.
Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Kontrolle von 5-Oxoprolin im Urin, empfohlen, um das Auftreten von Säure-Base-Erkrankungen, nämlich HAGMA, festzustellen.

Hinweise im Zusammenhang mit Codein/Opioiden

Codein als Bestandteil der fixen Kombination besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem und hoch dosierten Gebrauch entwickeln sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden. Bei vorher bestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen. Codein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Codein-Missbrauch.

Opioide können zentrale Schlafapnoe (*central sleep apnea* – CSA) und Hypoxämie während des Schlafs verursachen. Die Anwendung von Opioiden erhöht dosisabhängig das Risiko einer CSA. Bei Patienten, die mit CSA vorstellig werden, ist eine Dosisreduktion der Opioide unter Einsatz bewährter Ausschleich-Verfahren in Erwägung zu ziehen.

Über Hyperalgesie wird bei Anwendung von Opioiden berichtet, insbesondere nach Langzeitanwendung und/ oder bei hohen Dosen. Hyperalgesie kann zurückgehen durch Dosisreduktion, Behandlungsabbruch oder Umstellung auf ein anderes Opioid.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Gelonida Schmerztabletten mit Arzneimitteln, die auf die serotonergen Neurotransmittersysteme wirken, ist Vorsicht geboten. Es kann zur Entwicklung eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms bei gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) kommen. Dies kann auch dann auftreten, wenn die empfohlene Dosis eingehalten wird. Das Serotonin-Syndrom kann sich durch Veränderungen des mentalen Zustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), Störungen des autonomen Nervensystems (z. B. Herzrasen, instabiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Rigidität) und/ oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) äußern. Bei Verdacht auf Serotonin-Syndrom sollte ein Abbruch der Anwendung von Gelonida Schmerztabletten erwogen werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Opioiden wurden Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz berichtet. Nebennierenrindeninsuffizienz kann sich in unspezifischen Symptomen und Anzeichen äußern, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Erschöpfung, Schwäche, Schwindelgefühl und niedriger Blutdruck. Auf Basis der verfügbaren Daten kann derzeit nicht bestimmt werden, welches spezielle Opioid im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Nebennierenrindeninsuffizienz steht. Bei Auftreten von Symptomen einer Nebennierenrindeninsuffizienz sollte die Behandlung mit Gelonida Schmerztabletten abgebrochen werden.

Bei Patienten, die Opioide erhalten, kann es aufgrund von Faktoren wie verminderter Magenentleerung, Auswirkungen auf das ZNS und während oder nach einer Vollnarkose zu Aspiration kommen.

Chronischer Gebrauch von Opioiden kann die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen. Dies kann zu einem Androgenmangel führen, der sich in verminderter Libido, Impotenz, erektiler Dysfunktion, Amenorrhoe oder Unfruchtbarkeit äußern kann. Patienten, bei denen Symptome eines Androgenmangels auftreten, sollten einer Laboruntersuchung unterzogen werden.

Gelonida Schmerztabletten 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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt für potenziell hepatotoxische Substanzen sowie für Alkoholmissbrauch.

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol beschleunigt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT oder Retrovir®) wird die Neigung zur Neutropenie verstärkt.

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.

Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (nicht benzodiazepinhaltige Sedativa/ Hypnotika, Anxiolytika, Tranquilizer, Muskelrelaxantien, Allgemeinanästhetika, Antipsychotika, andere Opioide), sowie auch Alkohol, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin), Antihypertensiva, aber auch von anderen Analgetika kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine Codein-bedingte Atemdepression verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Gelonida Schmerztabletten zusammen mit einem serotonergen Wirkstoff wie einem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), einem trizyklischen Antidepressivum (TZA), einem Triptan, einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonist, einem Arzneimittel, das auf das serotonerge Neurotransmittersystem wirkt (z. B. Mirtazapin, Trazodon, Tramadol) oder einem Monoaminooxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potenziell lebensbedrohlichen Zustands, erhöhen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin, kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkung und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Dieses Arzneimittel darf daher erst 2 Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/ -antagonisten wie z. B. Buprenorphin, Pentazocin ist eine Wirkungsabschwächung des Arzneimittels möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Gelonida Schmerztabletten verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

Alkohol ist bei der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (additive Wirkung der Einzelkomponenten).

Auswirkung auf Laborwerte:
Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glukose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Paracetamol
Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/ neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Codein
Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildung des Respirationstrakts und der Anwendung von Codein in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein, vor.
Gelonida Schmerztabletten dürfen daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten 3 Monate, nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Gelonida Schmerztabletten kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioidabhängigkeit des Fötus entwickeln.

Berichte über Entzugssymptome bei Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit
Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Codein darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein und es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die vom CYP2D6 Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen und in sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.

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

Das im Arzneimittel enthaltene Codein kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern, sodass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen sowie das Ausüben gefahrvoller Tätigkeiten beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie
Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock

Endokrine Erkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Nebennierenrindeninsuffizienz, Androgenmangel

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen
Häufig: leichte Schläfrigkeit
Gelegentlich: Schlafstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen, Gefäßerkrankungen
Bei der Einnahme hoher Dosen kommt es häufig zu Blutdruckabfall, Synkopen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Kurzatmigkeit
Sehr selten: Bronchospasmen (Analgetika-Asthma), Lungenödem (bei hohen Dosen, insbesondere bei vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen (initial), Obstipation
Gelegentlich: Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Anstieg der leberspezifischen Laborwerte (Anstieg der Lebertransaminasen)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Pruritus, Hautrötungen, allergische Exantheme, Urtikaria
Sehr selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Cave: Abhängigkeitsentwicklung bei längerer Anwendung höherer Dosen möglich.

Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Sehleistung verschlechtert sein. Ebenfalls können Atemdepression und Euphorie auftreten.

Hinweis:
Der Patient ist anzuhalten, bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch die fixe Kombination Umfang und Art der Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen verstärkt oder im Spektrum erweitert werden.

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

Bei Überdosierung von Gelonida Schmerztabletten können Symptome einer Intoxikation auftreten, die den Symptomen einer Intoxikation mit den Einzelsubstanzen entsprechen.

Symptome der Intoxikation
In der Regel treten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Unterleibsschmerzen innerhalb von 24 Stunden auf. Nachfolgend kann es zu einem symptomfreien Intervall kommen.

Eine Überdosierung mit mehr als 6 g Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit mehr als 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt in der Regel zu Leberzellnekrosen. Es können sich Leberfunktionsstörungen durch Leberzellnekrosen bis hin zum Leberkoma, auch mit tödlichem Ausgang, entwickeln. Unabhängig davon sind auch Nierenschädigungen durch Nekrosen der Tubuli beschrieben worden.

Als Symptome einer Paracetamol-Intoxikation können in der 1. Phase (1. Tag) Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Somnolenz und allgemeines Krankheitsgefühl auftreten; in der 2. Phase (2. Tag) Besserung des subjektiven Befindens, jedoch leichte Leibschmerzen, Lebervergrößerung, Transaminasen- und Bilirubinanstieg, verlängerte Thromboplastinzeit, Rückgang der Urinausscheidung; in der 3. Phase (ab 3. Tag) hohe Transaminasenwerte, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, Übergang in Leberkoma.

Über Methämoglobinämie wurde ebenfalls bei einer Überdosierung mit Paracetamol berichtet.

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression. Weiterhin können Somnolenz bis zu Stupor und Koma sowie Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalt, mitunter auch Bradykardie und Blutdruckabfall auftreten. Gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, Krämpfe auf.

Diese Symptome können durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln verstärkt werden. Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur erhöhen.

Therapie von Intoxikationen
Für die Behandlung einer Intoxikation mit Gelonida Schmerztabletten stehen als Antidote für Paracetamol SH-Gruppen-Donatoren (wie z. B. N-Acetylcystein) zur Verfügung, die intravenös verabreicht werden müssen.

Wenn die Intoxikation mit Paracetamol im Vordergrund steht:
- Innerhalb der ersten 6 Stunden sind eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Paracetamol sowie eine Magenspülung sinnvoll.
- Hämodialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol senken.
- Intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren, wie z. B. Cysteamin oder N-Acetylcystein, möglichst in den ersten 8 Stunden nach Intoxikation, kann den zytotoxischen Metaboliten binden.

Eine Aufhebung der Codein-Wirkung bei manifester Atemdepression ist durch Opiatantagonisten, wie z. B. Naloxon, möglich (Dosierung: 10 µg/kg i. v., Wiederholung der Dosis nach 30 bis 60 Minuten).

Die Gabe von Naloxon muss wiederholt werden, da die Wirkungsdauer von Codein länger ist als die von Naloxon. Wenn Naloxon nicht eingesetzt werden kann, sind symptomatische Maßnahmen, vor allem stabile Seitenlagerung, Beatmung und Schockbehandlung, indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: N02AJ06

Paracetamol ist eine analgetisch und antipyretisch, jedoch sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt.
Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der zentralen als der peripheren Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Ferner kommt es zu einer Hemmung des Effekts endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Codein ist ein zentral wirksames schwaches Analgetikum. Codein entfaltet seine Wirkung über µ-Opioidrezeptoren, obwohl Codein eine schwache Affinität zu diesen Rezeptoren aufweist, und seine analgetische Wirkung beruht auf der Umwandlung zu Morphin. Codein hat sich, insbesondere in Kombination mit anderen Analgetika wie z. B. Paracetamol, bei akuten nozizeptiven Schmerzen als wirkungsvoll erwiesen.

Die Kombination von Paracetamol und Codein ist in klinischen Studien mit unterschiedlichen Analgetika und Placebo verglichen worden. Die fixe Kombination war Placebo in allen Fällen statistisch signifikant überlegen. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass die analgetische Wirksamkeit der Kombination auch bei einer Steigerung der Dosis der einzelnen Arzneistoffe der analgetischen Wirksamkeit der Einzelstoffe unter der Voraussetzung vertretbarer Risiken überlegen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol

Resorption: Paracetamol wird nach oraler Gabe rasch (0,5 bis 1,5 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen) und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Die Metabolisierung erfolgt überwiegend in der Leber durch direkte Konjugation mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über das Cytochrom-P450-System (hauptsächlich CYP2E1) mit Bildung des toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise gebunden und ausgeschieden wird, dessen Konzentration jedoch im Falle einer massiven Intoxikation stark erhöht ist.

Elimination: Die Ausscheidung erfolgt renal. 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 Überdosierung sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4 bis 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.

Codein

Resorption: Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa 1 Stunde erreicht wird.

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber (große interindividuelle Unterschiede).
Hauptmetaboliten sind Morphin, Norcodein sowie Morphin- und Codein-Konjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Elimination: Die Eliminationshalbwertszeit von 3 bis 5 Stunden verlängert sich bei Niereninsuffizienz auf 9 bis 18 Stunden und ist auch im Alter verlängert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, etwa 10 % Codein werden unverändert ausgeschieden.

Codein durchdringt die Plazentaschranke und geht in den fetalen Kreislauf über. In der Muttermilch werden nach hohen Codein-Dosen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

Paracetamol und Codein zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, etwa gleiche Wirkdauer, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol

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

Im Tierversuch 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 Wirkmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderung an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (d. h. 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet.

Bei subtoxischen Dosen können nach 3-wöchiger 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, d. h. 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 Fruchtschädigung.

Codein

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Maisquellstärke, Povidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 Tabletten N 2
30 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

13300.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. März 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Februar 2001

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt