

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

talvosilen® forte 1000 mg/60 mg Zäpfchen

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe: 1 Zäpfchen enthält 1000 mg Paracetamol und 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Zäpfchen

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

| Alter              | Körpergewicht  | Einmaldosis  | max. Tagesdosis (24 Std.)   |
|--------------------|----------------|--|---|
| älter als 12 Jahre | mehr als 40 kg | 1 Zäpfchen (entsprechend 1.000 mg Paracetamol und 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat) | bis 4 Zäpfchen (entsprechend bis 4.000 mg Paracetamol und bis 240 mg Codeinphosphat-Hemihydrat) |

Die maximale Tagesdosis (24 Std.) von 4 talvosilen forte Zäpfchen darf nicht überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Einnahme des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muss mindestens 6 Stunden betragen.

#### Hinweis:

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie beim Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit) ist eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls notwendig.

#### Niereninsuffizienz:

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

#### Art der Anwendung:

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in heißes Wasser tauchen.

#### Dauer der Anwendung:

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.

### 4.3 Gegenanzeigen

talvosilen forte darf nicht verwendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Codein, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh  $\geq$  9)
- Ateminsuffizienz
- Pneumonie
- akutem Asthmaanfall
- nahender Geburt
- drohender Frühgeburt
- Kindern unter 12 Jahren

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

talvosilen forte sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Zustände mit erhöhtem Hirndruck
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung

talvosilen forte sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht (d. h. mit einem verlängerten Dosisintervall oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle verwendet werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) und Dialysepatienten
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)

Wegen der genetischen Variabilität des CYP2D6 können selbst therapeutische Dosen von Codein zu einer verstärkten Bildung des aktiven Metaboliten Morphin mit den klinischen Zeichen einer Morphin-Vergiftung führen (siehe Abschnitt 4.9).

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.

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

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schweren Leberschäden führen.

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

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem 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 Anwendung des Schmerzmittels erfolgen.

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

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Absetzungs-symptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiederanwendung von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Anwendung nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

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

Codein als Bestandteil der fixen Kombination besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hoch dosiertem 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 Missbrauch von Codein.

Codeinhaltige Arzneimittel dürfen nur nach ärztlicher Verschreibung und unter ständiger ärztlicher Kontrolle eingenommen werden. Eine Weitergabe der für den persönlichen Gebrauch verschriebenen Arzneimittel an Dritte ist nicht zu verantworten.

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), so wie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin), Antihypertonika, aber auch anderer Analgetika sowie Alkohol kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

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 Alkoholmissbrauch.

Bei Kombination mit Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko der erhöhten Toxizität.

Antikoagulantien: die wiederholte Anwendung von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung 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 Anwendung 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 Anwendung von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.

Salicylamide können zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol führen.

Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Alkohol ist bei der Behandlung mit talvosilen forte zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (überadditive Wirkung der Einzelkomponenten).

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

Bei gleichzeitiger Anwendung 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 zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

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

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

#### Auswirkung auf Laborwerte

Die Anwendung von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildung des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiolo-

gischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein vor. talvosilen forte darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Bei längerfristiger Anwendung von Codein kann sich eine Opioid-Abhängigkeit des Feten entwickeln.

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

##### Stillzeit

Paracetamol und Codein sowie dessen Metabolit Morphin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Im Allgemeinen ist die einmalige Anwendung von talvosilen forte in der empfohlenen Dosierung mit dem Stillen zu vereinbaren. Jedoch können unerwünschte Wirkungen auf den Säugling bei einer wiederholten Behandlung während der Stillzeit nicht ausgeschlossen werden. Ist eine derartige Therapie erforderlich, ist das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Es muss auf Nebenwirkungen geachtet werden wie Trinkschwäche, Somnolenz oder Lethargie, die auf eine Morphin-Intoxikation hindeuten.

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

Das in talvosilen forte enthaltene Codein kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern, so dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen, sowie das Ausüben gefährvoller Tätigkeiten, beeinträchtigt wird.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung 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

##### Gastrointestinaltrakt:

- Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen (initial), Obstipation
- Gelegentlich: Mundtrockenheit
- Selten: Anstieg der leberspezifischen Laborwerte (Anstieg der Lebertransaminasen)

##### Zentrales Nervensystem:

- Sehr häufig: Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen
- Häufig: leichte Schläfrigkeit
- Gelegentlich: Schlafstörungen

##### Cave:

Es ist eine Abhängigkeitsentwicklung bei längerer Anwendung von höheren 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.

##### Haut:

- Gelegentlich: Pruritus, Hautrötungen, allergische Exantheme, Urticaria
- Selten: schwere allergische Reaktionen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom

##### Atemwege:

- Gelegentlich: Kurzatmigkeit
- Sehr selten: Brochospasmen (Analgetika-Asthma)
- Lungenödem (bei hohen Dosen, insbesondere bei vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen)

##### Herz, Kreislauf:

- bei der Anwendung hoher Dosen kommt es häufig zu Blutdruckabfall, Synkopen

##### HNO-Bereich:

- Gelegentlich: Tinnitus

##### Blut und Immunsystem:

- Selten: allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie
- Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie
- Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

##### Hinweis:

Der Patient ist anzuhalten, bei 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.

#### 4.9 Überdosierung

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

##### Symptome der Intoxikation

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

Eine Überdosierung mit ca. 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.

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression. Weiterhin können Somnolenz bis zu Stupor und Koma sowie Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalten, 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:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol:

- sind Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol empfehlenswert;
- kann Dialyse die Plasmakonzentration von Paracetamol senken;
- 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.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

Intoxikation mit Codein:

Bei Dosen über 2 mg Codein/kg Körpergewicht und klinischer Symptomatik sollte eine Überwachung der Atmung in Reanimationsbereitschaft bis zum Abklingen der Symptome erfolgen, bei Fehlen von Symptomen mindestens für einen Zeitraum bis zu 6 Stunden nach Ingestion.

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

Die Gabe von Naloxon muss wiederholt werden, da die Wirkdauer 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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide  
ATC-Code: N02BE51, N02AA59, N02BE01

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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 Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Codein ist ein Phenanthren-Alkaloid mit opiatagonistischen Eigenschaften und wirkt zentral analgetisch und antitussiv. Die Wirkung ist dosisabhängig und wird zum Teil über die Bindung an supraspinale Opiatrezeptoren ( $\mu$ -Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außergewöhnlich niedrige Affinität zu den Opiatrezeptoren besitzt. Ein Teil der Wirkung wird über den Metaboliten Morphin vermittelt.

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 (0,5–1,5 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 P 450-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 zwei 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 (Kreatin-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 einer Stunde erreicht wird.

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber (große interindividuelle Unterschiede). Hauptmetaboliten sind Morphin, Norcodein sowie Morphin- und Codeinkonjugate wo-

bei die Konjugatkonzentration wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit von 3–5 Stunden verlängert sich bei Niereninsuffizienz auf 9–18 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 Codeindosen 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 renal Elimination.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol

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 (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 gentoxisches 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 Fruchtschädigung.

Codein

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein Tumor erzeugendes Potential von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

**6. Pharmazeutische Angaben****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hartfett, entölte Phospholipide aus Sojabohnen

**6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

**6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium Blisterstreifen mit 5 Zäpfchen.

OP mit 10 Zäpfchen 

|     |
|-----|
| N 1 |
|-----|

OP mit 25 Zäpfchen 

|     |
|-----|
| N 2 |
|-----|

OP mit 50 Zäpfchen 

|     |
|-----|
| N 3 |
|-----|

AP mit 100 Zäpfchen

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

bene-Arzneimittel GmbH  
Herterichstraße 1  
81479 München  
Postfach 710269  
81452 München  
Telefon: 0 89/7 49 87-0  
Telefax: 0 89/7 49 87-142  
contact@bene-arzneimittel.de

**8. Zulassungsnummer**

2295.00.04

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

11. 10. 1983/06. 07. 2005

**10. Stand der Information**

November 2007

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin