

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mexalen 500 mg-Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Paracetamol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1mmol Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Mexalen 500 mg-Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren bei:

- leichten bis mäßig starken Schmerzen (wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen)
- Fieber und Schmerzen bei Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Prinzipiell sollen Schmerzmittel so gering wie für eine ausreichende Wirkung nötig dosiert und nur so lange wie erforderlich angewendet werden, um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen möglichst klein zu halten.

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

#### Dosierung

***Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (und mindestens 43 kg Körpergewicht):***

1 Tablette bis zu 4mal täglich

Die maximale Tagesdosis von 4 Tabletten (entsprechend 2000 mg Paracetamol) darf nicht überschritten werden.

### ***Kinder ab dem vollendeten 6. bis zum vollendeten 12. Lebensjahr***

½ Tablette bis zu 3mal täglich

### ***Kinder unter 6 Jahren***

Mexalen 500 mg-Tabletten sind nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Für sie stehen geeignete andere Darreichungsformen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

### ***Ältere Patienten (ab 65 Jahre)***

Es ist keine spezielle Dosisanpassung auf Grund des Alters erforderlich. Im Fall von Untergewicht und Organfunktionsstörungen siehe entsprechende Hinweise.

### ***Patienten mit Leberfunktionsstörungen***

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden. Bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh > 9) darf Paracetamol nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### ***Patienten mit Nierenfunktionsstörungen***

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

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

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Tabletten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) einnehmen.

### **Dauer der Anwendung**

Die Anwendungsdauer soll auf die Erkrankungsdauer beschränkt werden.

Falls die Beschwerden länger als 3 Tage anhalten, muss ein Arzt aufgesucht werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- Genetisch bedingter Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Symptom: hämolytische Anämie)
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Kinder unter 6 Jahren (siehe Abschnitt 4.2)

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, muss sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Arzneimittel kein Paracetamol enthalten.

Eine Überschreitung der empfohlenen Dosis kann zu Nierenschäden und sehr schweren Leberschäden führen. Die Gabe eines Antidots muss dann so rasch wie möglich erfolgen (siehe Abschnitt 4.9).

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer

Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

**Paracetamol darf in folgenden Fällen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sowie nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:**

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Schwere Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance  $\leq 10$  ml/min: siehe Abschnitt 4.2
- Chronische Fehl- bzw. Unterernährung (verminderte hepatische Glutathionreserven)
- Übermäßiger oder chronischer Alkoholgenuss (verstärkte Hepatotoxizität)
- Oxalurie (Dosis sollte vermindert werden)

Bei Patienten mit Glutathionmangel kann die Anwendung von Paracetamol das Risiko einer metabolischen Azidose erhöhen.

#### Hinweise auf Begleiterkrankungen

Bei Weiterbestehen von Fieber, Anzeichen einer (Sekundär-)Infektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, ist eine ärztliche Kontrolle erforderlich.

#### Analgetikakopfschmerz

Bei längerem hoch dosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

#### Nierenschädigung

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen.

#### Absetzen von Analgetika

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosierten, 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 nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

*Gegebenenfalls sollten die Patienten entsprechend informiert werden.*

#### Natrium

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

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

<b>Kombination von Paracetamol mit:</b>	<b>Mögliche Wechselwirkungen</b>
-----------------------------------------	----------------------------------

Arzneimittel, die zu einer Leberenzyminduktion führen (z.B. Barbiturate, Antiepileptika, Rifampicin) sowie potenziell hepatotoxische Substanzen	Leberschädigung
Antikoagulanzen (z. B. Warfarin und Fluindion)	wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzen. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.
Salicylamid	Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol
Probenecid	hemmt die Bindung von Glucuronsäure an Paracetamol, daher reduzierte Paracetamol Clearance um den Faktor 2; (Verringerung der Paracetamol-Dosis empfohlen)
Chloramphenicol	Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Chloramphenicol
Zidovudin	Risiko einer Neutropenie ist erhöht (nur auf ärztlichen Rat kombinieren)
Nizatidin	erhöhte Plasmaspiegel von Paracetamol
Cisaprid	steigert Verfügbarkeit von Paracetamol
Lamotrigin	verminderte Verfügbarkeit von Lamotrigin
Arzneimittel zur Verzögerung der Magenentleerung (z.B. Propanthelin)	verzögerte Absorption von Paracetamol
Arzneimittel, die zur Beschleunigung der Magenentleerung führen (z.B. Metoclopramid)	beschleunigte Absorption von Paracetamol
Cholestyramin	verringerte Absorption von Paracetamol
Alkohol	Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4)
Flucloxacillin	Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf Laborwerte

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Eine große Datenmenge zu Schwangeren zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen von Paracetamol weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität sowie unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten/Neugeborenen 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 nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Es ist jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum, mit der geringstmöglichen Häufigkeit und nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

##### *Stillzeit*

Nach der oralen Anwendung wird Paracetamol in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Bislang sind keine Nebenwirkungen während des Stillens bekannt. Die Dosierung ist jedoch möglichst niedrig und die Anwendungsdauer möglichst kurz zu halten.

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

Mexalen 500 mg-Tabletten haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wird üblicherweise wie folgt festgelegt

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Einnahme von hohen Dosen Paracetamol, auch längere Einnahme bzw. chronischer Gebrauch von mehreren Gramm pro Tag kann zu Leber- und Nierenschädigung führen.

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Sehr selten: Panzytopenie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Methämoglobinämie

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

Sehr selten: bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung oder Urtikaria bis hin zu anaphylaktischem Schock

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

##### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Nicht bekannt: Leberschädigung

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**

Sehr selten: schwerwiegende Hautreaktionen wie akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom) und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Nicht bekannt: Exanthem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### ***Symptome:***

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehl- bzw. Unterernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen.

### **In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.**

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Bauchschmerzen. 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.

### ***Therapie:***

- intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren schon bei Verdacht
- Dialyse

- Bestimmungen des Plasmaspiegels

**Bereits bei Verdacht** auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetyl-Cystein 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.

Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden.

Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Analgetika und Antipyretika, Anilide

ATC-Code: N02BE01

Der analgetische und antipyretische Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Daher ist die antiphlogistische Wirkung von Paracetamol gering, jedoch die Magenverträglichkeit gut. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden in Abhängigkeit von der Rezeptur der Darreichungsform 30 bis 60 Minuten nach oraler Gabe erreicht.

#### Verteilung

Paracetamol verteilt sich in nahezu alle Gewebe, passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über. Die Plasmaproteinbindung ist bei therapeutischen Dosen sehr gering. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

#### Biotransformation und Elimination

Paracetamol wird in der Leber metabolisiert und dabei als Glucuronid bzw. bei Kindern und Jugendlichen vorwiegend als Sulfat im Urin ausgeschieden. Weniger als 5% des aufgenommenen Paracetamols werden in unveränderter Form ausgeschieden. Binnen 24 Stunden erfolgt im Allgemeinen eine vollständige Ausscheidung. Ein geringer Anteil von Paracetamol wird über das Cytochrom P 450 –System N-Acetyl-p-benzo-chinonimin abgebaut. Normalerweise liegt dieser Metabolit in sehr geringen Mengen vor und wird durch Glutathion gebunden. Bei Überdosierung, chronischer Einnahme oder Leberfunktionsstörung kann N-Acetyl-p-benzochinonimin im Gewebe akkumulieren und zu Leber- und Nierenschädigung führen.

#### *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**

### Chronische Toxizität

Im Tierversuch zur subchronischen und chronischen Toxizität an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf.

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 angewendet werden.

### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes gentoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d.h. nicht toxischen Dosisbereich.

Aus Langzeitstudien an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

### Reproduktionstoxizität

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden. Paracetamol passiert die Placenta. Aus Tierstudien ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Maisstärke  
Talkum  
mikrokristalline Cellulose  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PVC-/Aluminiumfolie

10, 20, 30, 50 und 60 Stück

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-18099

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Juni 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. November 2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

03.2025

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei mit W2, apothekenpflichtig.