

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Coffeinum N 0,2 g, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Coffein, wasserfrei

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 83,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Coffeinum N 0,2 g sind fast weiße, runde, facettierte Tabletten mit einseitiger Teilungskerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur kurzfristigen Beseitigung von Ermüdungserscheinungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, ½ Tablette (ggf. 1 Tablette) mit Flüssigkeit einnehmen; bei Bedarf wiederholen, aber nicht mehr als 2 mal innerhalb von 24 Stunden.

Coffeinum N 0,2 g wird unzerkaut, am besten mit etwas Wasser eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor lang anhaltendem Missbrauch von hohen Dosen wird wegen des möglichen Auftretens von Symptomen des Coffeinismus gewarnt.

Patienten mit Herzarrhythmien, wie Sinustachykardien/Extrasystolien (Gefahr der Verstärkung), Patienten mit Leberzirrhose (Gefahr der Coffein-Akkumulation), Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion (Gefahr der Verstärkung der Coffein-Nebenwirkung) und Patienten mit Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung) sollten Coffein nur in niedriger Dosierung (ca. 100 mg) bzw. unter ärztlicher Überwachung erhalten.

Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings beeinträchtigt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel

oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Coffeinum 0,2 g nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Coffein wirkt antagonistisch gegenüber sedativen Wirkungen zahlreicher Substanzen, wie z.B. Barbiturate, Antihistaminika etc. Coffein wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von z.B. Sympathomimetika, Thyroxin etc. Bei Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum können die Wechselwirkungen im einzelnen unterschiedlich und nicht vorhersehbar sein (z.B. Benzodiazepine).

Der fördernde Einfluss von Coffein auf die Resorption von Ergotamin und Dihydroergotamin ist experimentell nicht ausreichend belegt. Orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber, Barbiturate und Rauchen beschleunigen ihn. Die Ausscheidung von Theophyllin wird durch Coffein herabgesetzt. Die gleichzeitige Verabreichung von Gyrasehemmern des Chinoloncarbonsäure-Typs kann die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern. Coffein erhöht das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen vom Typ des Ephedrin.

In verschiedenen Studien wurde bei gleichzeitiger Gabe von 50 mg Coffein und Paracetamol oder Acetylsalicylsäure eine um den Faktor 1,3 bis 1,7 verstärkte Wirkung des Schmerzmittels gefunden. Dies kann zu einer entsprechenden Einsparung der analgetischen Substanz führen.

Es gibt keine Evidenz, dass ein mögliches Abhängigkeitspotenzial von Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol durch Coffein erhöht wird.

Auch wenn es aufgrund theoretischer Überlegungen angenommen werden kann, wird aufgrund des derzeitigen Erkenntnismaterials ein eigenständiges Missbrauchspotenzial von Coffein in Kombination mit Analgetika nicht belegt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben für sehr hohe Dosen an Coffein Reproduktionstoxizität gezeigt.

Coffein passiert die Placenta. Für Coffein ist jedoch bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden.

Coffein geht in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden

und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte abgestellt werden.

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

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch beeinträchtigt Coffein weder die Fahrtüchtigkeit noch die Fähigkeit Maschinen zu bedienen. Die Kompensierbarkeit von Leistungsminderungen sollte jedoch nicht zu hoch eingeschätzt werden. Coffein kompensiert keinesfalls die durch Alkohol beeinträchtigte Leistungsfähigkeit, im Einzelfall besteht die Gefahr der beschleunigten Resorption von Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Das Auftreten von Nebenwirkungen hängt von der individuellen Empfindlichkeit gegenüber Coffein und von dem täglichen Konsum coffeinhaltiger Getränke ab.

Herzerkrankungen

Bereits niedrige Dosen können zu Tachykardie führen.

Erkrankungen des Nervensystems

Bereits niedrige Dosen können zu Schlaflosigkeit und innerer Unruhe führen.

Auch bei weniger Empfindlichen können bei Dosen über 200 mg Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Verstärkung des physiologischen Tremors auftreten. Bei abruptem Absetzen nach längerem Gebrauch höherer Dosen können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Bereits niedrige Dosen können zu Magen-Darm-Beschwerden führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

In Einzelfällen sind allergische Reaktionen beschrieben worden.

Längerer Gebrauch von Coffein, insbesondere in mittleren und höheren Dosen

führt zur Toleranzentwicklung gegenüber den meisten Wirkungen, aber auch Nebenwirkungen.

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

Vergiftungssymptome können bei 1 g Coffein und mehr auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Die tödlichen Coffein-Dosen liegen zwischen 3 und 10 g. Bei Verdacht auf Vergiftung bestehen die allgemeinen Therapiemaßnahmen in Auslösen von Erbrechen (falls es nicht schon spontan erfolgt), Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle. Zentralnervöse Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen intravenös und eine supraventrikuläre Tachykardie mit Propranolol intravenös beherrscht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychostimulanzien, Xanthin-Derivate
ATC-Code: N06BC01

Coffein ist ein Xanthin-Derivat, das nach therapeutischen Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren wirkt. Dadurch wird die hemmende Wirkung des Adenosins auf das ZNS vermindert. Es hebt die Ermüdungserscheinungen beim Menschen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Durch *in-vitro*-Experimente ist bekannt, dass Coffein in höheren Konzentrationen (0,1 - 1,0 mM) die Nukleotidphosphodiesterase hemmt, den Calciumhaushalt der Zelle beeinflusst und den Katecholamin-Metabolismus inhibiert. Nach der heute vorherrschenden Auffassung ist jedoch der kompetitive Antagonismus an Adenosinrezeptoren für die Wirkungen des Coffein verantwortlich.

Coffein besitzt einen pK_s von 0,6 - 0,8 und einen scheinbaren Verteilungskoeffizienten von 0,85 - 1,02 im System n-Octanol/Wasser. Es ist in Wasser wenig löslich.

Coffein zeigt eine Absorptionshalbwertszeit von 2 - 13 min und wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach Einnahme einer Dosis von 5 mg/kg wurde nach einer lag-time von 5 - 9 min die C_{max} innerhalb von 30 - 40 min erreicht, sie lag bei 9 - 10 µg/ml. Oral verabreichtes Coffein ist praktisch vollständig bioverfügbar. Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 und 40 % und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52 - 1,06 l/kg.

Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazentaschranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Coffein wird an den Stickstoffatomen 1, 3 und 7 entmethyliert. Es entsteht zu mehr als 70 % durch N-3-Demethylierung Paraxanthin, während Theobromin zu 6 - 10 % und Theophyllin zu 3 - 4 % gebildet werden. Durch Öffnung des Imidazolrings resultieren Uracilderivate wie das 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil. Durch Oxidation am C 8 entstehen ferner N-Methylharnsäurederivate.

Die Plasmahalbwertszeit für Coffein liegt zwischen 4,1 und 5,7 Std., sie zeigt jedoch starke inter- und intraindividuelle Schwankungen. Es wurden auch Werte von 9 - 10 Std. gemessen. Coffein und seine Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert. Im 48-Std.-Sammelharn fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, von denen nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein waren. 1-Methylharnsäure (12 - 38 %), 1-Methylxanthin (8 - 19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetabolite.

Die Faeces enthielten nur 2 - 5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit trat die 1,7-Dimethylharnsäure auf, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Bei Neugeborenen betrug die Plasmahalbwertszeit in den beiden ersten Lebensmonaten 65 - 100 Std. Erst nach 4 - 8 Monaten nähert sich die Plasmahalbwertszeit der von Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Tierexperiment ruft Coffein bei längerfristiger Gabe in hohen therapeutisch nicht relevanten Dosen Geschwüre im Gastrointestinaltrakt, Leber- und Nierenschäden hervor.

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, *in-vitro* ein chromosomenbrechendes Potenzial. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet jedoch darauf hin, dass *in-vivo* keine mutagenen Wirkungen

zu erwarten sind.

Aus Langzeitstudien ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Coffein. Bei sehr hohen Coffein-Dosen wurden bei verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) embryo-, fetotoxische und teratogene Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Lactose-Monohydrat, Maisstärke.

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

Alu-PVC-Blister mit 20 und 50 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:

Mylan Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

6394565.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.04.2003

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig