



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Coffeinum N 0,2 g
Wirkstoff: Coffein wasserfrei

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Apothekenpflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Xanthin-Derivat

3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

– arzneilich wirksame Bestandteile

1 Tablette enthält
200 mg Coffein wasserfrei

– andere Bestandteile

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

4. Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Beseitigung von Ermüdungserscheinungen.

5. Gegenanzeigen

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben für sehr hohe Dosen an Coffein Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 13).

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.

6. Nebenwirkungen

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

Bereits niedrige Dosen können zu Schlaflosigkeit, innerer Unruhe, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden führen.

Auch bei weniger Empfindlichen können bei Dosen von über 200 mg Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Verstärkung des physiologischen Tremors auftreten. Längerer Gebrauch von Coffein, insbesondere mittlerer bis höherer Dosen, führt zur Toleranzentwicklung gegenüber den meisten Wirkungen, aber auch Nebenwirkungen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem Gebrauch höherer Dosen können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten.

In Einzelfällen sind allergische Reaktionen beschrieben worden.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Coffein wirkt antagonistisch gegenüber den 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 voraussehbar sein (z. B. Benzodiazepine).

Bei der gleichzeitigen Gabe von 50 mg Coffein zu Paracetamol oder Acetylsalicylsäure ist eine relative analgetische Wirkungsstärke zwischen 1,3 und 1,7 in verschiedenen Studien gefunden worden. Dies kann zu einer entsprechenden Einsparung der analgetischen Substanz führen.

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 Abhängigkeitspotential von Substanzen vom Typ des Ephedrin. Es gibt keine Evidenz, dass ein mögliches Abhängigkeitspotential von Analgetika, wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol, durch Coffein erhöht wird.

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

8. Warnhinweise

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

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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

11. Art und Dauer der Anwendung

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

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

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.

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 Coffeins 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 Metabolite 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.

Coffeinum N 0,2 g



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.

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 Potential. 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.

14. Sonstige Hinweise

Patienten mit Herzarrhythmien, wie Sinustachykardien/Extrasystolien (Gefahr der Verstärkung), Patienten mit Leberzirrhose (Gefahr von Coffein-Akkumulation), Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion (Gefahr der Verstärkung der Coffein-Nebenwirkungen) 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.

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch beeinträchtigt Coffein weder die Fahrtüchtigkeit noch die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Die Kompensierbarkeit von Leistungsminde-rungen 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.

15. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Coffeinum N 0,2 g

20 Tabletten

N 1

50 Tabletten

N 2

18. Stand der Information

Juli 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Merck dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
(0 61 51) 72 75 79

Außerhalb der Dienstzeit:
(0 61 51) 72 24 40

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf