

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WICK MediNait mit Anisgeschmack, Paracetamol 600 mg / Dextromethorphanhydrobromid 15 mg / Doxylaminsuccinat 7,5 mg, Sirup

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

30 ml enthalten: Paracetamol 600 mg, Dextromethorphanhydrobromid 15 mg, Doxylaminsuccinat 7,5 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

WICK MediNait mit Anisgeschmack enthält 30 mg Natriumbenzoat und 3000 mg Propylenglycol pro Dosis (30 ml). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Grün gefärbter Sirup mit Anisgeschmack

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf-, Glieder- oder Halsschmerzen, Fieber, Schnupfen und Reizhusten infolge einer Erkältung oder eines Grippalen Infekts.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 1 x täglich 30 ml (gemäß Markierung des Messbechers) abends vor dem Schlafengehen.

Dieses Arzneimittel ist nicht für die Langzeitanwendung bestimmt. Wenn die Symptome nach 3 Tagen Anwendung nicht bessern oder wenn hohes Fieber auftritt, sollte eine Überprüfung durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Asthma, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Pneumonie, Atemdepression, Ateminsuffizienz
- Engwinkelglaukom
- vorbestehende Leberschäden, schwere Leberfunktionsstörung oder schwere hepatocelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- vorbestehende Nierenschäden, schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min), Phäochromozytom
- Prostata-Hyperplasie mit Restharnbildung und/oder erheblicher Beeinträchtigung beim Wasserlassen

- Epilepsie, Hirnschäden
- gleichzeitige oder bis zu zwei Wochen zurückliegende Behandlung mit Antidepressiva (MAO-Hemmern oder SSRI)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder unter 12 Jahren
- wenn bei einer Erkältung oder einem Grippalen Infekt nicht alle der genannten Wirkstoffe benötigt werden
- wenn der Patient im Laufe des Tages bereits 4 oder mehr Dosen Paracetamol eingenommen hat.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Überschreitung der empfohlenen Dosis kann zu Leberschäden führen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die Paracetamol enthalten.

WICK MediNait mit Anisgeschmack darf nicht eingenommen werden, wenn der Patient bereits 4000 mg Paracetamol anderer Arzneimittel über den Tag verteilt eingenommen hat. Im Zweifelsfall sollte ein Arzt oder Apotheker befragt werden.

Nur nach Rücksprache mit dem Arzt anwenden bei

- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- gastro-ösophagealem Reflux
- kardialer Vorschädigung und Hypertonie

Vorsicht ist bei Patienten mit

- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- pyloroduodenale Obstruktion und stenosierendes Magengeschwür aufgrund möglicher Magenfunktionsstörung im Zusammenhang mit der anticholinergen Wirkung von Doxylamin
- gleichzeitiger Konsum von Alkohol oder anderen Beruhigungsmitteln für das zentrale Nervensystem geboten.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schwerer Leberschädigung führen. Die maximale Tagesdosis von Paracetamol beträgt 4000 mg. Verwenden Sie keine anderen paracetamolhaltigen Produkte innerhalb von 6 Stunden vor und 6 Stunden nach der Einnahme von Wick MediNait mit Anisgeschmack. Dieses Arzneimittel sollte nicht verwendet werden, wenn der Patient bereits 4000 mg Paracetamol anderer Arzneimittel innerhalb von 24 Stunden eingenommen hat.

Während der Anwendung von WICK MediNait mit Anisgeschmack sollte der Genuss von Alkohol vermieden werden.

Bei produktivem Husten mit übermäßiger Schleimproduktion sowie bei hartnäckigem Husten, wie zum Beispiel im Zusammenhang mit Rauchen, Asthma oder Emphysem, ist die antitussive Behandlung mit *WICK MediNait mit Anisgeschmack* nur unter strenger Nutzen/Risiko-Abwägung mit besonderer Vorsicht und auf ärztlichen Rat durchzuführen. Unter Umständen kann eine Unterdrückung des Hustens unerwünscht sein.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion einschließlich nicht-zirrhotoser Lebererkrankung durch Alkoholmissbrauch ist Vorsicht bei der Anwendung von Paracetamol geboten. Die Risiken, die mit einer Überdosierung einhergehen, sind bei Patienten mit einer alkoholischen Lebererkrankung und chronischem Alkoholmissbrauch erhöht.

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.

Fälle von Dextromethorphan-Missbrauch und -Abhängigkeit wurden berichtet. Vorsicht ist besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit einer Vorgeschichte bzgl. Drogenmissbrauch oder psychoaktiven Substanzen geboten.

Dextromethorphan hat ein geringes Abhängigkeitspotential. Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit *WICK MediNait mit Anisgeschmack* nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Serotonin-Syndrom

Serotonerge Wirkungen, einschließlich der Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms, wurden für Dextromethorphan bei gleichzeitiger Einnahme von serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRIs) berichtet, die den Stoffwechsel von Serotonin (einschließlich Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)) und CYP2D6-Inhibitoren beeinträchtigen.

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen des mentalen Status, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome umfassen.

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte eine Behandlung mit *WICK MediNait mit Anisgeschmack* eingestellt werden.

Dextromethorphan wird über das Leber-Cytochrom P450 2D6 metabolisiert. Die Aktivität dieses Enzyms ist genetisch bedingt. Etwa 10 % der Allgemeinbevölkerung sind langsame Metabolisierer von CYP2D6. Bei langsamen Metabolisierern und Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren kann es zu einer übermäßig starken und/oder verlängerten Wirkung von Dextromethorphan kommen. Bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 oder Verwendung von CYP2D6-Inhibitoren ist somit Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als 3 Tage muss der Arzt konsultiert werden.

Allgemein sollten Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

Ältere Patienten

WICK MediNait mit Anisgeschmack soll bei älteren Patienten wegen des Risikos der Sedierung und /oder des Schwindels mit Vorsicht angewendet werden.

WICK MediNait mit Anisgeschmack enthält Saccharose. Eine Dosis (30 ml) enthält 8,25 g Saccharose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten *WICK MediNait mit Anisgeschmack* nicht einnehmen.

WICK MediNait mit Anisgeschmack enthält 75 mg Natrium pro Dosis (30 ml). Dies entspricht 3,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

WICK MediNait mit Anisgeschmack enthält Propylenglycol. Dieses Arzneimittel enthält 3000 mg Propylenglycol pro Dosis (30ml). Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von *WICK MediNait mit Anisgeschmack* mit anderen Arzneistoffen bzw. Präparategruppen können die Wirkungen gegenseitig beeinflusst werden.

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von:

- anderen Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem (z. B. Neuroleptika, Tranquilizern, sedierende Antidepressiva ((Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin)), Hypnotika, Analgetika, Anästhetika, Antiepileptika, Opioide ((Hustenstiller)), Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika außer Benzodiazepinen, beruhigende Antihistaminika, zentral wirkende Antihypertensiva). Dies gilt insbesondere auch für den gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den diese Wirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert oder verstärkt werden können.
- Substanzen mit anticholinergen Wirkungen - zu den zu beachtenden Mitteln gehören: Atropin, trizyklische Antidepressiva, anticholinerge Antiparkinson-Wirkstoffe (z.B. Biperidin), krampflösende Mittel, Disopyramide, Phenothiazin-Neuroleptika.
Eine verstärkte anticholinerge Wirkung kann sich durch Harnverhalt, einen akuten Glaukomanfall, einen paralytischen Ileus, Verschlechterung von Atemprobleme oder Krampfanfällen äußern.
- Gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmer oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Therapie, da es zu einem übermäßigen Anstieg des Blutdrucks kommen kann, insbesondere in den ersten Wochen der Therapie mit einem MAO-Hemmer.
Bei Vorbehandlung mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmern oder SSRIs wie Fluoxetin oder Paroxetin) kann außerdem ein so genanntes Serotoninsyndrom mit folgenden Symptomen auftreten: Hyperthermie, Rigor, psychische Veränderungen wie Erregungszustände und Verwirrtheit, sowie Veränderungen von Atmungs- und Kreislauffunktion. Aus diesen Gründen darf *WICK MediNait mit Anisgeschmack* nicht gleichzeitig mit diesen Substanzen zur Therapie eingesetzt werden. Nicht anwenden bei Patienten, die derzeit eine Therapie mit MAO-Hemmern erhalten oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzen.

Abschwächung der Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme von:

- Neuroleptika
- Cholestyramin und Aktivkohle, die die Aufnahme von Paracetamol verlangsamen
- Paracetamol verringert die Wirksamkeit von Lamotrigin.

Sonstige Wechselwirkungen sind möglich:

- mit Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen (Metoclopramid oder Domperidon). Diese beschleunigen die Aufnahme von Paracetamol.
- mit Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen (z. B. Salicylamiden) und führen zu einer verzögerten Resorption von Paracetamol.

- mit Probenecid. Es 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 Paracetamoldosis verringert werden.
- 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).
- mit Arzneimitteln, die das Cytochrom-P450-2D6-Enzymsystem der Leber und damit die Metabolisierung von Dextromethorphan hemmen (dabei kann es zu einem Anstieg der Konzentration von Dextromethorphan mit Überdosierungssymptomen kommen) oder mit potenziell hepatotoxischen Substanzen (z. B. Alkohol), bestimmten Schlafmitteln, Antiepileptika (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin), Rifampicin und Isoniazid (siehe Abschnitt 4.9). Substanzen, die Leberenzyme induzieren, führen auch zu einem schnelleren Abbau von Paracetamol und können dadurch insbesondere bei Überdosierung die Hepatotoxizität von Paracetamol verstärken.
- CYP2D6-Inhibitoren: Dextromethorphan wird im Rahmen eines extensiven First-Pass-Effekts über CYP2D6 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung potenter Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms kann es zu erhöhten Konzentrationen von Dextromethorphan auf das Mehrfache des normalen Spiegels im Körper kommen. Dadurch erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen von Dextromethorphan (Erregungszustände, Verwirrtheit, Tremor, Schlaflosigkeit, Diarrhoe und Atemdepression) sowie die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms. Potente Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms sind Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin und Terbinafin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Chinidin wurden Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan gemessen, die um das 20-fache erhöht waren. Dadurch erhöhten sich die Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem durch den Wirkstoff. Amiodaron, Flecainid und Propafenon, Sertralin, Bupropion, Methadon, Cinacalcet, Haloperidol, Perphenazin, Thioridazin, Cimetidin und Ritonavir haben ähnliche Wirkungen auf die Metabolisierung von Dextromethorphan. Falls eine gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Hemmern und Dextromethorphan erforderlich ist, sollte der Patient überwacht und die Dextromethorphan-Dosis bei Bedarf gesenkt werden.
- mit Antikoagulantien. Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarinen kann durch dauerhafte regelmäßige Anwendung von Paracetamol verstärkt werden, wobei das Blutungsrisiko steigt.
- mit Sekretolytika (schleimlösenden Hustenmitteln). Aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes kann ein gefährlicher Sekretstau entstehen.
- mit AZT (Zidovudin). Die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie wird verstärkt. Daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT anwenden.
- mit Antihypertensiva mit zentralnervöser Wirkkomponente wie Guanabenz, Clonidin, Alpha-Methyldopa. Es kann zu einer verstärkten Sedierung kommen.
- mit Epinephrin. Epinephrin sollte bei Patienten, die unter einer Therapie mit Doxylaminsuccinat stehen, nicht zur Behandlung einer Hypotonie angewendet werden, da die Gabe von Epinephrin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit Norepinephrin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).
- Auswirkungen auf Laborwerte: Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.
- Anzeichen einer beginnenden Schädigung des Innenohres, die durch andere Arzneimittel ausgelöst wurde, können abgeschwächt sein.
- Das Ergebnis von Hauttests kann unter einer Therapie mit *WICK MediNait mit Anisgeschmack* verfälscht sein (falsch negativ).
- die pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Paracetamol und N-Acetylcystein wird zur Behandlung einer Überdosierung eingesetzt (siehe 4.9 Überdosierung)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

WICK MediNait mit Anisgeschmack darf in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Jahrzehntelange weltweite Erfahrungen beim Menschen haben bislang keinen Hinweis auf ein erhöhtes Missbildungsrisiko erkennen lassen, jedoch reichen die vorliegenden Untersuchungen für eine endgültige Abschätzung der Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft nicht aus.

Stillzeit

Untersuchungen zu einem Übergang von Dextromethorphan in die Muttermilch liegen nicht vor. Da eine atemhemmende Wirkung auf den Säugling nicht auszuschließen ist, darf *WICK MediNait mit Anisgeschmack* in der Stillzeit nicht eingenommen werden

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Müdigkeit, Schwindel, verschwommenes Sehen und psychomotorische Beeinträchtigungen verursachen und dadurch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können. Dem Patienten sollte geraten werden, nicht Auto zu fahren, wenn Nebenwirkungen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig</i>	$\geq 1/10$
<i>Häufig</i>	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
<i>Gelegentlich</i>	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
<i>Selten</i>	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
<i>Sehr selten</i>	$< 1/10.000$
<i>Nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Für ein wirkstoffidentisches Arzneimittel, das zusätzlich einen schleimhautabschwellenden Wirkstoff enthält, wurden über einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren die folgenden Nebenwirkungen nur sehr selten (weniger als 1 von 1 Million Behandelten) oder überhaupt noch nicht gemeldet.

Herzerkrankungen

Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Hypotension, Hypertension und Dekompensation einer bestehenden Herzinsuffizienz; EKG-Veränderungen.

Bei Patienten mit Phäochromozytom kann es durch die Gabe von Antihistaminika (hier Doxylamin) zu einer Katecholamin-Freisetzung kommen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose, hämolytische oder aplastische Anämie, Neutropenie, Leukozytopenie, Panzytopenie.

Erkrankungen des Nervensystems

Benommenheit und Schwindel sind häufig. Es wurde auch über eine paradoxe Stimulation des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Kindern, berichtet. Kopfschmerz, Krampfanfälle, Konzentrationsstörung, psychomotorische Hyperaktivität, verlängerte Reaktionszeit/Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten

Augenerkrankungen

Verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendruckes.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums Zu einer Beeinträchtigung der Atemfunktion kann es durch Sekreteindickung, Bronchialobstruktion und Bronchospasmus kommen. Verstopfte Nase.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Lebensbedrohlicher paralytischer Ileus

Mundtrockenheit, Verstopfung, epigastrische Schmerzen und erhöhter Magen-Reflux können mit Antihistaminika wie Doxylamin auftreten.

Magen-Darm-Störungen (mit Bauchschmerzen und Diarrhö) können selten mit Doxylamin oder Dextromethorphan auftreten.

Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen können bei Paracetamol auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Antihistaminika wie Doxylamin können Harnretention oder Schwierigkeiten beim Harnlassen verursachen.

Erkrankungen des Immunsystems

Bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma). Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktische Schock.

Leber- und Gallenerkrankungen

Leberfunktionsstörungen (z.B. cholestatischer Ikterus, erhöhter Gehalt an Transaminasen)

Allgemeine Störungen und Bedingungen an der Verabreichungsstelle

Müdigkeit, Mattigkeit, Störungen der Körpertemperaturregulierung

Psychiatrische Erkrankungen

Halluzinationen, Depressionen, Abhängigkeitsentwicklung. Darüber hinaus sind sogenannte "paradoxe Reaktionen" wie Unruhe, Erregung, Anspannung, Schlaflosigkeit, Albtraum, Verwirrung und Zittern möglich.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Allergische Hautreaktionen, Angioöedeme, Hautausschlag, Erytheme, Juckreiz, fixierte Medikamentenausschläge und Urtikaria können selten auftreten. Lichtempfindlichkeit.

Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen mit Paracetamol berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Verminderter Appetit oder erhöhter Appetit. Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke mit der Häufigkeit „nicht bekannt“.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

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

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths

Tinnitus

Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes

Muskelschwäche

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

Eine Packung mit 120 ml bzw. 240 ml *WICK MediNait mit Anisgeschmack* enthält 2,4 g bzw. 4,8 g Paracetamol, 60 mg bzw. 120 mg Dextromethorphanhydrobromid und 30 mg bzw. 60 mg Doxylaminsuccinat.

Grundsätzlich sollte auch immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome:

Paracetamol

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Schwangeren, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, oder bei der Einnahme von Isoniazid, bei Patienten mit längerem Fasten, chronischer Fehlernährung 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 Unterleibsschmerzen. 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, Störungen des Glucosemetabolismus, 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. Leberschäden können 12 bis 72 Stunden nach der Einnahme sichtbar werden. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 0,5-2 Tagen nach der Überdosierung 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.

Herzrhythmusstörungen wurden berichtet.

Zu anderen Symptomen zählen ZNS-Depression, kardiovaskuläre Wirkungen und Nierenschädigungen.

Dextromethorphanhydrobromid

Eine Überdosierung von Dextromethorphan kann mit Übelkeit, Erbrechen, Dystonie, Unruhe, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Benommenheit, Nystagmus, Mydriasis, Kardiotoxizität (Herzrasen, abnormales EKG einschließlich QTc-Verlängerung), Ataxie, toxischer Psychose mit visuellen Halluzinationen, Übererregbarkeit, Schwindelgefühl, Blutdruckabfall, erhöhtem Muskeltonus, Bluthochdruck, Hyperthermie verbunden sein.

Bei massiver Überdosierung können folgende Symptome auftreten: Koma, Atemdepression, Krämpfe.

Doxylaminsuccinat

Die ersten Anzeichen einer akuten Vergiftung sind Benommenheit und das Auftreten eines anticholinergen Syndroms: Unruhe, Mydriasis, Lähmung der Anpassung der Sehschärfe

(verschwommenes Sehen), Glaukom, Mundtrockenheit, Hitzewallungen im Gesicht und am Hals, fehlende Darmmotilität, Harnverhalt, Sinustachykardie und Hyperthermie oder Unterkühlung durch vermindertes Schwitzen.

Weitere Symptome sind Hypotonie, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herz-Kreislaufversagen, Krampfanfälle, Somnolenz bis zum Koma und delirierende Verwirrtheit. Toxische Konzentrationen können Herz-Kreislauf-Stillstand und Atemwegskomplikationen verursachen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration.

Delirium, Halluzinationen und athetoide Bewegungen werden häufiger bei Kindern beobachtet; diese Symptome gehen manchmal dem Auftreten von Krämpfen voraus, seltenen Komplikationen einer massiven Vergiftung. Auch ohne Krämpfe kann manchmal eine akute Vergiftung durch Doxylamin für die Rhabdomyolyse verantwortlich sein, wobei akutes Nierenversagen als zusätzliche Komplikation auftritt. Diese Myopathie ist nicht außergewöhnlich, und ihre systematische Überwachung durch Messung der Creatin-Phosphokinase-Aktivität (CPK) ist bei Patienten mit einer Überdosierung gerechtfertigt.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Paracetamol

Eine umgehende Therapie ist für die Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol essenziell. Auch wenn signifikante Frühsymptome fehlen, sollten Patienten dringend zur unverzüglichen medizinischen Überwachung ins Krankenhaus überwiesen werden. Eine Verabreichung von Aktivkohle kann in Betracht gezogen werden, wenn eine toxische Dosis Paracetamol eingenommen wurde und seit der Einnahme weniger als 2 Stunden vergangen sind. Darüber hinaus sollte bei Patienten, die in den vorangegangenen 4 Stunden etwa 7,5 g Paracetamol oder mehr eingenommen haben, eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden. Eine orale Methionin-Gabe oder die intravenöse Verabreichung von N-Acetylcystein, die auch mindestens bis 48 Stunden nach Intoxikation noch einen vorteilhaften Effekt haben können, können erforderlich sein. Die größte Schutzwirkung wird in einem Zeitraum bis zu 8 Stunden nach Einnahme erreicht. Wenn es Unklarheiten über den Zeitpunkt der Paracetamol Einnahme gibt, sollte N-Acetylcystein ohne Verzögerung angewendet werden. Allgemeine unterstützende Maßnahmen müssen verfügbar sein. Die Behandlung anderer Symptome erfolgt durch symptomatische Behandlung.

Dextromethorphanhydrobromid

Falls erforderlich ist intensivmedizinisches Monitoring mit symptombezogener Therapie einzuleiten.

Management:

- Die Behandlung umfasst eine Magenspülung und allgemeine unterstützende Maßnahmen.
- Aktivkohle kann asymptomatischen Patienten verabreicht werden, die innerhalb der letzten Stunde eine Überdosis Dextromethorphan eingenommen haben.
- Für Patienten, die Dextromethorphan eingenommen haben und sediert oder komatös sind, kann Naloxon, in den üblichen Dosen wie zur Behandlung einer Opioidüberdosierung, in Betracht gezogen werden. Es können Benzodiazepine gegen Krampfanfälle und externe Kühlmaßnahmen gegen Hyperthermie aufgrund des Serotonin-Syndroms angewendet werden.

Doxylaminsuccinat

Die Behandlung ist symptomatisch und besteht aus unterstützenden Maßnahmen. Wenn der Patient bei Bewusstsein ist, den Würgereflex nicht verloren und keine Krämpfe hat kann Erbrechen induziert werden. Wenn kein Erbrechen induziert werden kann, sind Magenspülungen und/ oder die Anwendung von Aktivkohle angezeigt. Bei frühzeitiger Behandlung sollte die Anwendung von Aktivkohle erwogen werden. Allgemein unterstützende Maßnahmen müssen vorhanden sein.

Analeptika sind kontraindiziert, da infolge einer möglichen Senkung der Krampfschwelle durch Doxylaminsuccinat eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.

Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern norepinephrinartig wirkende Mittel (z. B. Norepinephrin-Dauertropfinfusion) oder Angiotensinamid geben. Betaagonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen. Anticholinerge Symptome lassen sich ggf. durch die Gabe von Physostigminsalicylat (1 bis 2 mg i. v.) behandeln (eventuell wiederholen), von einer routinemäßigen Anwendung muss jedoch wegen der schweren Nebenwirkungen abgeraten werden.

Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva unter der Voraussetzung indiziert, dass eine künstliche Beatmung möglich ist, weil die Gefahr einer Atemdepression besteht. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Häm- und Peritonealdialyse bei reinen Doxylamin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Kombinationspräparate gegen Erkältungskrankheiten; Paracetamol, Kombinationen

ATC-Code: R05XA01

Paracetamol

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. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Dextromethorphanhydrobromid

Dextromethorphanhydrobromid ist ein 3-Methoxy-Derivat des Levorphanols. Es wirkt antitussiv, besitzt aber in therapeutischen Dosen keine analgetische, atemdepressive, psychotomimetische Wirkung und hat nur eine schwache Abhängigkeitspotenz.

Die Ziliaraktivität wird in therapeutischen Dosen durch Dextromethorphanhydrobromid nicht gehemmt.

Doxylaminsuccinat

Doxylamin ist ein Ethanolaminderivat mit blockierender Wirkung am H1-Histaminrezeptor. Es vermindert dadurch die Stimulation von H1-Rezeptoren, die unter anderem zu Gefäßerweiterung, Permeabilitätssteigerung der Kapillarwandungen und Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren führt.

Neben der Blockierung der nachgewiesen durch den H1-Rezeptor vermittelten Wirkung hat Doxylamin anticholinerge (darunter auch Sekretionshemmung der Nasenschleimhaut) sowie sedierende Wirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesamtprodukt

Da *WICK MediNait mit Anisgeschmack* nur einmal am Tag angewandt werden soll (abends, vor dem Schlafengehen), ist bei der vorgesehenen Anwendungsdauer von wenigen Tagen nicht mit Kumulationseffekten der Wirkstoffe zu rechnen.

Beim Vergleich der Bioverfügbarkeit der Einzelsubstanzen mit dem Gesamtprodukt zeigten sich keine therapielevanten pharmakokinetischen Unterschiede oder Interaktionen der Inhaltsstoffe.

Paracetamol

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68-88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3-4 Stunden erreicht.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering.

Stoffwechsel

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P 450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise rasch durch Glutathion entgiftet und durch Cystein und Mercaptursäure gebunden wird. Im Falle einer massiven Intoxikation ist die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. 90 % der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 %) und Sulphatkonjugate (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 Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4-6 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.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Dextromethorphan

Metabolisierung

Nach einer Einnahme über den Mund durchläuft Dextromethorphan einen schnellen und extensiven First-Pass-Effekt in der Leber. Eine genetisch bedingte O-Demethylierung (CYD2D6) war die wichtigste Determinante der Pharmakokinetik von Dextromethorphan bei gesunden Freiwilligen.

Offenbar gibt es für diesen Oxidationsprozess sehr individuelle Phänotypen, sodass es bei verschiedenen Personen zu einer sehr stark variierenden Pharmakokinetik kommt. Unmetabolisiertes Dextromethorphan sowie die drei demethylierten Morphinan-Metaboliten Dextrophan (auch als 3-hydroxy-N-Methylmorphinan bezeichnet), 3-Hydroxymorphinan und 3-Methoxymorphinan werden als konjugierte Produkte im Urin ausgeschieden.

Dextrophan, das ebenfalls eine hustenstillende Wirkung hat, ist der Hauptmetabolit. Manche Personen weisen einen langsameren Stoffwechsel auf. Hier wird vor allem unverändertes Dextromethorphan in Blut und Urin nachgewiesen.

Doxylaminsuccinat

Doxylamin wird nach oraler Applikation nahezu vollständig resorbiert. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 30 Minuten, maximale Serumkonzentrationen wurden mit 99 ng/ml 2,4 Stunden nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 25 mg gemessen, die Länge der Wirkdauer wird mit 3 bis 6 Stunden angegeben.

Die Metabolisierung erfolgt vorrangig in der Leber, N-Desmethyldoxylamin, N,N-Didesmethyldoxylamin und deren N-Acetyl-Konjugate wurden nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10,1 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Paracetamol

In Tierversuchen 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 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.

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 Placenta.

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

Dextromethorphanhydrobromid

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an Hund und Ratte ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Dextromethorphanhydrobromid ist unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht worden. Ein bakterieller Test auf Punktmutationen verlief negativ. Ein mutagenes Potential kann nicht ausreichend beurteilt werden. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

Studien zur Embryotoxizität, peri-/postnataler Toxizität und Fertilität an der Ratte verliefen bis zu einer Dosis von 50 mg/kg/Tag negativ.

Doxylaminsuccinat

Die durchgeführten Toxizitätsprüfungen für Doxylaminsuccinat am Versuchstier entsprechen nicht den heutigen Anforderungen. Letale Dosen verursachten prämortal Krampfstörungen und Muskelstarre. Sehr hohe subchronisch applizierte Dosen zeigten bei Mäusen, Ratten und Hunden Störungen der Futteraufnahme und der Gewichtsentwicklung, bei Hunden zusätzlich Mydriasis und Muskeltremor, jedoch insgesamt keine histopathologischen Organveränderungen. Die chronische Applikation hoher Dosen verursachte bei Mäusen Leberschädigungen (Fettleber, hepatozelluläre Hypertrophie, Adenome), Schilddrüsenveränderungen (Hyperplasien und Adenome) sowie Veränderungen der Ohrspeicheldrüse. In-vitro- und In-vivo-Studien zeigten keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Doxylamin. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten kam es auf der Basis degenerativer Leberveränderungen vereinzelt zur Bildung von Lebertumoren. Bei therapeutischer Dosierung ist eine Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen unwahrscheinlich.

Doxylaminsuccinat zeigte in Embryotoxizitätsuntersuchungen am Kaninchen bis in den maternal toxischen Bereich keine teratogenen Effekte. Fertilitätsstudien an der Ratte ergaben außer einer

dosisabhängigen leichten Gewichtsreduktion der Jungtiere keine Beeinträchtigung der Fertilität der F0-Generation.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose, Glycerol, Macrogol 300, Propylenglycol, Natriumcitrat x 2 H₂O, Citronensäure-Monohydrat, Natriumbenzoat, Kaliumsorbat, Anethol, gereinigtes Wasser, Chinolingelb (E 104), Brilliantblau FCF (E 133).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C und vor Licht geschützt aufbewahren. In der Originalpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche mit kindergesichertem Verschluss

Packungsgrößen: 90 ml, 120 ml, 180 ml, 240 ml Sirup

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

WICK Pharma
Zweigniederlassung der Procter & Gamble GmbH
Sulzbacher Straße 40
65824 Schwalbach am Taunus

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6108447.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig