

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht

Für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe in 30 ml: Paracetamol 600 mg, Dextromethorphanhydrobromid 15 mg, (-)-Ephedrinhemisulfat 8 mg (= 6,2 mg Ephedrin), Doxylaminsuccinat 7,5 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

30 ml enthalten 8,25 g Saccharose (Zucker), 75,2 mg Natrium, 30 mg Natriumbenzoat.

Dieses Arzneimittel enthält 4,3 g Alkohol (Ethanol) pro 30 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sirup

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

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren nehmen 1 x täglich 30 ml (gemäß Markierung des Messbechers) abends vor dem Schlafengehen.

Dieses Arzneimittel ist nicht für die langfristige Anwendung bestimmt. Wenn sich Ihre 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
- kardiovaskuläre Erkrankungen (Bluthochdruck, Herzerkrankung)
- Schilddrüsenüberfunktion
- gleichzeitige oder bis zu zwei Wochen zurückliegende Behandlung mit Antidepressiva (MAO-Hemmern oder SSRI)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren
- wenn bei einer Erkältung oder einem Grippalen Infekt nicht alle der genannten Wirkstoffe benötigt werden

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 Erkältungssirup für die Nacht sollte nicht eingenommen werden, wenn der Patient bereits 4000 mg Paracetamol oder andere Arzneimittel über den Tag verteilt eingenommen hat. Im Zweifelsfall sollte der Arzt oder Apotheker befragt werden.

Nur nach Rücksprache mit dem Arzt anwenden bei

- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- gastro-ösophagealem Reflux
- Diabetes

Vorsicht ist bei Patienten mit

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

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schwerer Leberschädigung führen. Patienten dürfen die Gesamtmenge von 4000 mg Paracetamol (einschließlich des in diesem Arzneimittel enthaltenem Paracetamol) innerhalb eines 24 Stunden Intervalls nicht überschreiten. Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn der Patient bereits 4000 mg Paracetamol innerhalb von 24 Stunden eingenommen hat.

Während der Einnahme von *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* 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 Erkältungssirup für die Nacht* nur unter strenger Nutzen/Risiko-Abwägung mit besonderer Vorsicht und auf ärztlichen Rat durchzuführen. Unter diesen 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. chronischem 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 gleichwohl Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Die Anwendung des Arzneimittels *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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.

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 Erkältungssirup für die Nacht* 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).

Ältere Patienten

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

***WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* enthält 4,3 g Alkohol (Ethanol) pro Dosis (30 ml).** Die Menge in 30 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 85,2 ml Bier oder 35,5 ml Wein.

Eine Dosis von 30 ml dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Jugendlichen von 16 Jahren mit einem Körpergewicht von 50 kg würde einer Exposition von 85,21 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 14,2 mg/100 ml führen kann (siehe Anhang 1 des Berichts EMA/CHMP/43486/2018).

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml. Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechselkapazität.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Schwangeren, Stillenden und Alkoholkranken.

***WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* enthält 8,25 g Saccharose (Zucker) pro Dosis (30ml).** Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* nicht einnehmen.

***WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* enthält 75,2 mg Natrium pro Dosis (30 ml),** entsprechend 3,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko bei:

- anderen Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem (z. B. Neuroleptika, Tranquilizern, beruhigende Antidepressiva ((Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin)), Hypnotika, Analgetika, Anästhetika, Antiepileptika, Opioide ((Hustenstiller)), Barbiturate, Benzodiazepine, andere Anxiolytika außer Benzodiazepine, beruhigende Antihistaminika, zentral wirkende Antihypertensiva). Dies gilt insbesondere auch für den gleichzeitigen Alkoholenuss, durch den diese Wechselwirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert oder verstärkt werden können.
- Substanzen mit anticholinergen Wirkungen - zu den zu beachtenden Mitteln gehören: Atropin, trizyklische Antidepressiva, anticholinerge Antiparkinsonmittel (z. B. Biperidin), krampf lösende Mittel, Disopyramid, Phenothiazin-Neuroleptika. Eine verstärkte anticholinerge Wirkung kann sich durch Harnverhalt, einen akuten Glaukomanfall, einen paralytischen Ileus, Verschlechterung von Atemprobleme oder Krampfanfällen äußern. Bei Vorbehandlung mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmern oder SSRI 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 Erkältungssirup für die Nacht* nicht gleichzeitig mit diesen Substanzen zur Therapie eingesetzt werden.
- Theophyllinpräparaten: Zunahme von innerer Unruhe. Zusätzlich können Nervosität, Händezittern, Hyperaktivität, Magenbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen auftreten.

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). Sie beschleunigen die Aufnahme von Paracetamol.
 - mit Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen (z. B. Salicylamiden) und zu einer verzögerten Resorption von Paracetamol führen.
 - 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 zu einem schnelleren Abbau von Paracetamol und können dadurch insbesondere bei Überdosierung die Hepatotoxizität von Paracetamol verstärken.
 - Die pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Paracetamol und N-Acetylcystein wird zur Behandlung einer Überdosierung eingesetzt (siehe 4.9 Überdosierung)
-
- 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. Nicht anwenden bei Patienten, die derzeit oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Therapie mit MAOI behandelt werden, da es vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit einem MAO-Hemmer zu einem übertriebenen Anstieg des Blutdrucks kommen kann.
 - 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 Herzglykosiden (z. B. Digoxin) durch Ephedrin (Risiko einer Arrhythmie).
 - mit Antihypertensiva (Wirkungsabschwächung durch Ephedrin)
 - mit Epinephrin. Daher sollte Epinephrin bei Patienten, die unter einer Therapie mit Doxylaminsuccinat stehen, nicht 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).

- gleichzeitige Anwendung Ergotalkaloiden (wie z.B. Dihydroergotamine) mit Vasokonstriktoren wie Ephedrin kann zu einer extremen Erhöhung des Blutdrucks führen.
- Auswirkungen auf Laborwerte: Die Einnahme von Paracetamol kann die Harn-säurebestimmung 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 Erkältungssirup für die Nacht* verfälscht sein (falsch negativ).
- Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht darf in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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 Erkältungssirup für die Nacht* in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Studien zur Teratogenität sowie 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.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsmäßigem 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. Wenn Patienten davon betroffen sind, sollten sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Für *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* wurden die nachfolgenden genannten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von seltener als 1 von 1 Million Behandelten oder überhaupt noch nicht gemeldet.

Für andere Arzneimittel mit wirksamen Bestandteilen, wie sie auch in *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* enthalten sind, wurden teilweise andere Häufigkeiten von Nebenwirkungen berichtet.

Bei Auftreten einer der nachfolgend genannten, bedeutsamen Nebenwirkungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen und im Einzelfall schwerwiegend sein können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich. Das Arzneimittel darf nicht mehr eingenommen werden.

Herzerkrankungen

Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, 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.

Gefäßerkrankungen

Hypotension und Hypertension

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Störungen der Blutbildung (allergische Thrombozytopenie oder Leukopenie, Agranulozytose oder Panzytopenie, hämolytische oder aplastische Anämie, sowie Neutropenie, Leukopenie) wurden sehr selten mit Paracetamol berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Benommenheit und Schwindel sind häufig. Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Zittern. Es wurde über eine paradoxe Stimulation des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Kindern, berichtet. Psychomotorische Hyperaktivität, verlängerte Reaktionszeit, psychomotorische Beeinträchtigungen, Konzentrationsstörungen.

Augenerkrankungen

Erhöhung des Augeninnendruckes, verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen, Mydriasis, die ein akutes Engwinkelglaukom auslösen können.

Erkrankungen der Atemwege

Zu einer Beeinträchtigung der Atemfunktion kann es durch Sekreteindickung mit Verschluss oder Verengung in den Bronchien kommen. Verstopfte Nase.

Erkrankungen des Immunsystems

Bei prädisponierten Personen kann ein Bronchospasmus ausgelöst werden.

Weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall, bis hin zum Schock) einschließlich Anaphylaxis und anaphylactischer Schock wurden beschrieben.

Leber- und Gallenerkrankungen

Leberfunktionsstörungen (cholestatischer Ikterus, erhöhter Gehalt an Transaminasen).

Magen-Darm-Erkrankungen

Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mundtrockenheit, Verstopfung, epigastrische Schmerzen und vermehrter Reflux.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

Mattigkeit, Störungen der Regulierung der Körpertemperatur.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Allergische Hautreaktionen, Angioödeme, Hautausschlag, Erythem, Juckreiz, fixierter Medikamentenausschlag, Urtikaria, allergisches Exanthem können selten auftreten. Lichtempfindlichkeit. Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen mit Paracetamol berichtet.

Nieren- und Harnwegserkrankungen

Doxylamin kann Harnverhalt und Dysurie verursachen. Ephedrin kann bei Patienten mit Prostatahypertrophie zu Harnverhalt führen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Verminderter Appetit oder erhöhter Appetit, Hyperglykämie. 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 des 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 *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* enthält 1,8 bzw. 2,4 bzw. 3,6 g Paracetamol. Selbst bei Einnahme einer ganzen Flasche *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* mit 180 ml überschreitet die Dosis von Paracetamol nicht die empfohlene Tageshöchstdosis der entsprechenden Monographie.

Auch die anderen arzneilich wirksamen Bestandteile erreichen bei Einnahme von 180 ml nicht die Tageshöchstdosen, wie sie in der Standardliteratur angegeben sind. Teilweise wird auch die maximale Einzeldosis nicht überschritten (z. B. 60 mg für Ephedrinhemisulfat; Martindale, 30. Ed.).

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, Schwangere, Menschen mit Lebererkrankungen, 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. Leberschäden können 12 bis 72 Stunden nach der Einnahme auftreten. 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. 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.

Ephedrinhemisulfat

Das klinische Bild der Überdosierung zeigt abhängig vom Ausmaß der Intoxikation zentralnervöse und kardiovaskuläre Symptome: Reizbarkeit, Angstzustände, Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Tremor oder Krämpfe, Halluzinationen, Schwindel, Herzklopfen sowie Blutdrucksteigerung und tachykarde supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, reflexive Bradykardie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Mydriasis, Schwierigkeiten beim Wasserlassen.

Dextromethorphanhydrobromid

Erregungszustände, Schwindelgefühl, Atemdepression, Halluzinationen, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Blutdruckabfall, Tachykardie, erhöhter Muskeltonus, Ataxie, Mydriasis, Bluthochdruck, Hyperthermie, Übelkeit, Erbrechen, Dystonie, Schläfrigkeit, Bannommenheit, Nystagmus, Kardiotoxizität (schneller Herzschlag, abnormales EKG einschließlich QTc-Verlängerung), Ataxie, toxische Psychose mit visuellen Halluzinationen und Übererregbarkeit. Bei massiver Überdosierung können folgende Symptome auftreten: Koma, Atemdepression.

Doxylaminsuccinat

Die ersten Anzeichen einer akuten Vergiftung sind Benommenheit und das Auftreten eines anticholinergen Syndroms: Erregung, Mydriasis, Lähmung der Anpassung der Sehschärfe (verschwommenes Sehen), Glaukom, Mundtrockenheit, Hitzewallungen im Gesicht und am Hals, fehlende Darmmotilität, Harnverhalt, Sinustachykardie, Hypothermie und Hypothermie 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 Krampfanfällen 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.

Die Anwendung von Aktivkohle kann erwogen werden, wenn eine toxische Menge an Paracetamol vor weniger als 2 Stunden eingenommen wurde.

Alle Patienten, die in den vorangegangenen 4 Stunden etwa 7,5 g Paracetamol oder mehr eingenommen haben, sollten einer Magenspülung unterzogen 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.

Ephedrinhemisulfat

Sofortmaßnahmen bei Aufnahme toxischer Dosen und akute Vergiftungserscheinungen:

Sofort Horizontallagerung (Kreislaufentlastung, Verhütung der Hirnischämie) und Vitalfunktionen sichern; ggf. Sauerstoffatmung (in bedrohlichen Fällen können künstliche Atmung und Herzmassage nötig werden). Magenspülung und Aktivkohle können innerhalb von einer Stunde nach Einnahme einer potentiell toxischen Menge von Nutzen sein und wenn nötig, die Korrektur der Serumelektrolyte. symptomatische und unterstützende Behandlung ist angesagt, insbesondere im Hinblick auf das Herzkreislaufsystem und die Atmung. Unter üblichen Kautelen Erbrechen auslösen, allenfalls Magenspülung (nach Eintritt kardiovaskulärer oder zentralnervöser Symptome nicht ohne spezifische Prämedikation), Natrium sulfuricum sowie Aktivkohle (je 1 Essl. als Aufschwemmung in ½ l lauwarmem Wasser, etwa 0,2-0,5 g/kg KM je nach aufgenommener Menge) per os bzw. als Zusatz zu Magenspülflüssigkeit. Diureseförderung erst nach ausreichender symptomatischer Behandlung wird mitunter empfohlen:

Ansäuern des Harns auf pH <6,5, z. B. durch Ascorbinsäure, jedoch nur unter sorgfältiger Kontrolle des Säure-Base-Gleichgewichtes.

Hämodialyse oder Hämo-perfusion können bei schweren Vergiftungen mit Sympathomimetika möglicherweise erfolgreich sein.

Weitere symptomatische Maßnahmen:

Bei ausgeprägter, nicht spontan rasch abklingender Hypertonie sind verschiedene Neuroleptika, z. B. Droperidol, Chlorpromazin hier unterschiedlich antihypertensiv und sedierend wirksam. In leichteren Fällen ist zur antihypertensiven Therapie oder zur antianginösen Behandlung Glyceroltrinitrat geeignet. Versuche mit spezifischen Sympatholytika oder Ganglienblockern versprechen keinen sicheren Erfolg und sind u. U. gefährlich.

Bei Erregungszuständen oder Krämpfen Diazepam, bei Wirkungslosigkeit Hexobarbital, Evipan-Natrium i. v. (unter Intubationsbereitschaft). Bei tachykarden Rhythmusstörungen vorsichtiger Versuch mit β -Rezeptorenblockern, insbesondere bei Kammerflimmern Versuch mit Procainamid.

Nachbeobachtung und Korrektur der Herzfunktion (EKG), in bedrohlichen Fällen auch des Elektrolyt- und Säuren-Basen-Gleichgewichtes, der Körpertemperatur (besonders bei Kindern physikalische Methode) sowie des Blutzuckerspiegels.

Dextromethorphanhydrobromid

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 Krampfanfällen und externe Kühlmaßnahmen gegen Hyperthermie aufgrund des Serotonin-Syndroms angewendet werden.

Falls erforderlich ist intensivmedizinisches Monitoring einzuleiten.

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. Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

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, Ephedrinhemisulfat, 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

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwach antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. 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.

Ephedrinhemisulfat

Ephedrin ist ein in Ephedra vulgaris natürlich vorkommendes Alkaloid. Als indirekt sympathikomimetisches Amin stimuliert es unselektiv alle bekannten α - und β -Rezeptoren, indem es die Freisetzung endogenen Noradrenalins aus den sympathischen Nervenendungen fördert und dessen

Wiederaufnahme in das Axoplasma hemmt. Ferner wirkt es am Rezeptor direkt sympathikomimetisch, wobei aufgrund der Stickstoffsubstitution Betarezeptoren bevorzugt stimuliert werden.

Über eine Erregung der β_1 -Rezeptoren bewirkt Ephedrin eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung am Herzen. Über die Erregung der β_2 -Rezeptoren bewirkt es eine Erschlaffung der glatten Muskulatur des Bronchialsystems. Über die β -Rezeptoren wird eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur in der arteriellen Endstrombahn bewirkt. Im Schleimhautbereich resultiert so ein abschwellender Effekt.

In niedriger Konzentration ruft Ephedrin beim Menschen eine Vasokonstriktion hervor, in hoher Dosis Vasodilatation. Am ZNS kommt es zu einer amphetaminähnlichen Wirkung. Ephedrin senkt den Tonus der Uterus- und Blasenmuskulatur und erhöht den Tonus der Harnblasensphinktermuskulatur.

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 Ziliarakktivität 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, Permeabilitätserhöhung 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 Erkältungssirup für die Nacht* 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

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert; die systemische Verfügbarkeit ist dosisabhängig und variiert zwischen 70 und 90%. Maximale Plasmakonzentrationen werden in Abhängigkeit von der Galenik nach 0,5-1,5 Stunden erreicht.

Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen.

Nach hepatischer Metabolisierung (Konjugation mit Glukuronsäure (ca. 55%), Schwefelsäure (35%) sowie Cystein und Mercaptursäure) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten über die Nieren (nur 4% in unveränderter Form) ausgeschieden. In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxilierung N-Acetyl-p-benzochinomin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5-2,5 Stunden. Binnen 24 Stunden erfolgt im Allgemeinen eine vollständige Ausscheidung.

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.

Ephedrinhemisulfat

Oral verabreichtes Ephedrin wird beim Menschen innerhalb 2 bis 2,5 Stunden annähernd vollständig resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 5,2 und 6,8 Stunden.

Der Metabolismus des Ephedrins ist in verschiedenen untersuchten Spezies sehr unterschiedlich. Er umfasst aromatische Hydroxylierung, N-Desalkylierung und oxidative Desaminierung. In geringem Ausmaß wird Ephedrin ferner zu 1-Phenyl-1,2-Propandiol oxidativ desaminiert und an der Seitenkette weiter zu Benzoesäure oxidiert.

Ephedrin wird beim Menschen vorzugsweise renal und überwiegend in unveränderter Form ausgeschieden. 24 Stunden nach oraler Gabe sind 79% bis 88%, nach 48 Stunden 97% der Menge unverändert als Ephedrin im Urin nachweisbar. Die renale Exkretion von Ephedrin ist pH-abhängig. Durch Ansäuerung des Urins wird die Exkretion gefördert, durch Alkalisieren gehemmt. Die Gesamtmenge renal ausgeschiedenen Ephedrins ist bei oraler und intravenöser Applikation der Substanz ähnlich.

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 Wirkungsdauer 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

Akute und chronische Toxizität

Paracetamol

Für den Menschen ist bekannt, dass die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol (entsprechend mehr als 300 ml *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht*) mit Plasmakonzentrationen von 200-300 µg/ml nach 4 h, 100-150 µg/ml nach 8 h, 50-80 µg/ml nach 12 h und 30-45 µg/ml nach 15 h zu Leberzellschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen kann. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur Plasma-konzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Im Tierversuch zur subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden, und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen eingenommen werden. Fälle von reversibler, aktiver, chronischer Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von 1 Jahr beschrieben.

Deutlich leberschädigende Wirkungen können bei einer längerfristigen Anwendung von erhöhten oralen Tagesdosen (um 6 g Paracetamol) über z. B. 3 Wochen auch bei fehlender Vorschädigung der Leber, wie z. B. bei Nichtalkoholikern, auftreten.

Klinisch-epidemiologische Daten belegen den begründeten Verdacht, dass in der Zusammenschau - trotz methodischer Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien - die langfristige Einnahme von

Analgetika zu einer Nephropathie mit Papillennekrosen und interstitieller Nephritis sowie sekundärer Pyelonephritis führen kann. Nach Elimination von Phenacetin ist trotz zunehmenden Verbrauchs Paracetamol-haltiger Schmerzmittel der durch eine Analgetika-Nephropathie bedingte Anteil der Dialyse-Patienten in verschiedenen Ländern (Schweden, Kanada, Neuseeland, Australien) gesunken. Das nephrotoxische Risiko könnte also auch von geringerer Bedeutung sein als bei Phenacetin.

Ephedrinhemisulfat

An Ratten wurden LD50-Werte von 600 mg/kg KG bei oraler Applikation ermittelt. Für Mäuse betrugen die LD50-Werte 273 mg/kg bei intraperitonealer Verabreichung und einer Umgebungstemperatur von 30°C unter Ruhebedingungen. Bei forcierter körperlicher Tätigkeit sanken die LD50-Werte auf 28 mg/kg KG.

Dextromethorphanhydrobromid

Angaben zur akuten Toxizität siehe Abschnitt 4.9.

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

Doxylaminsuccinat

Für Doxylamin wurden nach oraler Verabreichung folgende LD50-Werte ermittelt: Maus 470 mg/kg KG, Kaninchen 250 mg/kg KG (siehe auch Abschnitt 4.9).

Es liegen Untersuchungen zur subchronischen Toxizität an verschiedenen Tierarten (Ratte, Hund, Affe) vor, die jedoch nach heutigem wissenschaftlichen Erkenntnisstand methodische Mängel aufweisen. Von Hunden wurden orale Dosierungen bis zu 7,5 mg Doxylaminsuccinat/kg 3-mal täglich über 8 Wochen ohne Anzeichen toxischer Wirkungen vertragen. 15 mg Doxylaminsuccinat/kg 3-mal täglich führten hingegen zu Appetitverlust, Verminderung des Körpergewichts, Mydriasis und Muskeltremor.

Ratten zeigten bis zu einer Dosis von 90 mg Doxylaminsuccinat/kg/Tag über 38 Tage keine toxischen Effekte. Dosen von 200 mg Doxylaminsuccinat/kg/Tag führten zu einer Reduzierung des Appetits und der Wachstumsrate.

Substanzbedingte hämatologische und histologische Veränderungen wurden in keiner Studie beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Paracetamol

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.

Ephedrinhemisulfat

An *Salmonella typhimurium* (AMES-Test) war Ephedrin mit und ohne metabolische Aktivierung (Leberhomogenat von syrischen Hamstern und Ratten) nicht mutagen. Ebenso konnte keine klastogene Wirkung an CHL-Zellen in vitro festgestellt werden.

Bei Dosierungen, die etwa dem 10- bis 30-fachen der Humandosis entsprachen, wirkte Ephedrin bei Maus und Ratte nicht karzinogen.

Ausreichende Erkenntnisse über Karzinogenität und Mutagenität beim Menschen liegen nicht vor.

Dextromethorphanhydrobromid

In-vitro-Tests zum mutagenen Potential mit Dextromethorphan verliefen negativ. *In vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen mit strukturanalogen Wirkstoffen ergaben ebenfalls keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potential. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Doxylaminsuccinat

Doxylamin ist ausreichend auf mutagene Wirkungen geprüft worden. *In vitro*- und *in vivo*-Studien zeigten keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Doxylamin.

Unter hohen Dosierungen kam es in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten durch metabolische Mehranforderung in der Leber zur Ausbildung von Degenerationen und nachfolgend zu proliferativen Veränderungen der Leberzellen. Auf dem Boden dieser Veränderungen haben sich in einigen Fällen gute und bösartige Leberzelltumoren entwickelt. Unter humantherapeutischen Dosierungen ist eine Übertragbarkeit für den Menschen als unwahrscheinlich anzusehen.

Reproduktionstoxizität

Gesamtprodukt

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen durch *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht*.

Paracetamol

Paracetamol passiert die Placenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

Aus Untersuchungen an zahlreichen (923) Mutter-Kind-Paaren haben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol während der ersten drei bis vier Monate der Schwangerschaft ergeben.

Dennoch sollte Paracetamol während der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Paracetamol sollte nicht über längere Zeit, in hoher Dosierung oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Bei einer einmaligen Dosis von 650 mg ist in der Milch eine Durchschnittskonzentration von 11 µg/ml gemessen worden. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird eine Unterbrechung des Stillens während der Behandlung in der Regel nicht erforderlich sein.

Dextromethorphanhydrobromid

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

Doxylaminsuccinat

Untersuchungen am Kaninchen mit 10, 30 und 100 mg Doxylaminsuccinat/kg/Tag zeigten keine teratogenen Effekte. Die hohe Dosis lag im maternal toxischen Bereich, einige Weibchen starben.

Fertilitätsstudien an der Ratte (10, 30 und 100 mg Doxylaminsuccinat/kg/Tag) ergaben außer einem etwas geringeren Gewicht der Jungtiere in der mittleren und hohen Dosisgruppe keine Beeinträchtigungen der F0-Generation.

Epidemiologische Studien mit einem Doxylaminsuccinat-haltigen Arzneimittel haben beim Menschen keinen Hinweis auf einen keimschädigenden Effekt von Doxylaminsuccinat erbracht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser, Saccharose, Ethanol 96 %, Glycerol, Macrogol 6000, Natriumcitrat x 2 H₂O, Citronensäure-Monohydrat, Natriumbenzoat, Anethol, Chinolingelb (E 104), Brillantblau FCF (E 133).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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

90 ml, 120 ml, 180 ml Sirup

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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)

6087917.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. September 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig