

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 30 ml enthalten 8,25 g Sucrose (Zucker), 0,08 g Natrium, 30 mg Natriumbenzoat und 4,3 g Alkohol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Sirup

WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht ist ein klarer, grüner, leicht dickflüssiger Sirup mit Anis-Aroma.

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 Infektes bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

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.

Die Therapiedauer richtet sich nach den Symptomen, soll aber 5 Tage nicht überschreiten. Ist die Symptomatik nach einer Behandlungszeit von 3 Tagen nicht deutlich zurückgegangen oder hat sich sogar verschlimmert, muss die Behandlung neu beurteilt werden.

Wichtiger Hinweis:

Bei zeitgleicher Anwendung anderer paracetamolhaltiger Arzneimittel darf die tägliche Paracetamolmenge insgesamt 4000 mg pro Tag nicht überschreiten.

2000 mg pro Tag dürfen nicht überschritten werden bei Personen mit

- vorbestehenden Leberschäden, eingeschränkter Leberfunktion oder hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Mangel- oder Fehlernährung (ständig verringerte Proteinzufuhr)

- Enzyminduktion infolge ständiger Alkoholfuhr oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen (vgl. Abschnitt 4.5)
- Vorgeschädigter Niere
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypertonie, Herzerkrankungen (z.B. ischämische Herzerkrankung, Arrhythmie oder schwere Herzinsuffizienz; auch in der Anamnese), schwere organische Gefäßveränderungen, Schilddrüsenüberfunktion
- Asthma, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Pneumonie, Atemdepression, Ateminsuffizienz
- Engwinkelglaukom
- schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- Phäochromozytom
- Prostata – Hyperplasie mit Restharnbildung und / oder erheblicher Beeinträchtigung beim Wasserlassen
- Epilepsie, Hirnschäden
- Gleichzeitige oder bis zu 2 Wochen zurückliegende Behandlung mit Antidepressiva vom Typ der MAO-Hemmer oder der SSRIs (siehe Abschnitt 4.5)
- Chronischer Missbrauch oder Abhängigkeit von Arzneimitteln oder Alkohol (siehe Abschnitt 4.4)
- Chronischer Husten als Frühsymptom von Asthma
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Wenn bei einer Erkältung oder einem grippalen Infekt nicht alle der genannten Wirkstoffe benötigt werden
- Nicht für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Dosis von 30 ml dieses Arzneimittels, (angewendet bei einem Kind von A Jahren mit einem Körpergewicht von B kg oder einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg) würde einer Exposition von 18,26 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 10 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.

Während der Anwendung von WICK MediNait sollte auf Alkoholkonsum verzichtet werden.

Nur nach Rücksprache mit dem Arzt anwenden bei Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit), gastro-ösophagealem Reflux, Diabetes, Prostatavergrößerung, vorgeschädigter Niere oder Leberfunktionsstörungen (z.B. durch chronischen Alkoholmissbrauch oder Leberentzündungen, bei denen das Risiko einer Überdosierung erhöht ist).

Es sollte keine zeitgleiche Anwendung anderer paracetamolhaltiger Arzneimittel erfolgen. 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 oder mehr Paracetamol eingenommen hat.

2000 mg Paracetamol pro Tag dürfen nicht überschritten werden bei Personen mit

- vorbestehenden Leberschäden, eingeschränkter Leberfunktion oder hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh < 9) und dadurch erhöhter Empfindlichkeit des Lebergewebes gegenüber einem lebertoxischen Paracetamol-Metaboliten
- Mangel- oder Fehlernährung mit ständig verringerter Proteinzufuhr und dadurch Verminderung der Glutathionreserve zur Neutralisierung des lebertoxischen Paracetamol-Metaboliten
- Enzyminduktion infolge ständiger Alkoholzufuhr oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen (vgl. Abschnitt 4.5) und dadurch vermehrter Bildung des lebertoxischen Paracetamol-Metaboliten.

Bei gewohnheitsmäßiger Einnahme von Kombinationen schmerzlindernder Wirkstoffe über längere Zeiträume besteht das Risiko dauerhafter Nierenschäden (Analgetika-Nephropathie).

Bei der Anwendung von Sympathomimetika wie WICK MediNait Erkältungssirup können kardiovaskuläre Wirkungen auftreten. Es gibt Hinweise aus Post-Marketing-Daten und aus der publizierten Literatur auf Myokardischämie in Zusammenhang mit Beta-Agonisten. Für Patienten mit zugrundeliegenden schweren Herzerkrankungen (z.B. ischämische Herzerkrankung, Arrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz), die ein ephedrinhaltiges Arzneimittel wie dieses erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn Symptome wie Schmerzen in der Brust oder andere Symptome, die auf eine Verschlechterung der Herzerkrankung hinweisen, auftreten. Besonderes Augenmerk ist auf Symptome wie Atembeschwerden oder Schmerzen in der Brust zu legen, da sie respiratorischen oder kardialen Ursprungs sein können.

Bei Husten mit erheblicher Schleimbildung sowie bei hartnäckigem Husten, wie zum Beispiel im Zusammenhang mit Rauchen, Asthma oder Emphysem sollte WICK MediNait Erkältungssirup nur in Absprache mit dem Arzt unter besonderer Vorsicht eingenommen werden, weil unter diesen Umständen eine Unterdrückung des Hustens unerwünscht sein kann.

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen und verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Dextromethorphan und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken soll die gleichzeitige Verschreibung mit diesen Sedativa nur Patienten vorbehalten sein, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen. Falls entschieden wird, Dextromethorphan gleichzeitig mit Sedativa zu verschreiben, soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Insofern wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer zu informieren, sich dieser Symptome bewusst zu sein (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei Patienten

- mit einem Glukose-6 Phosphatdehydrogenase Mangel

- mit pyloroduodenaler Obstruktion und einem stenosierenden peptischen Ulkus hervorgerufen durch eine potenzielle Beeinträchtigung der Magenentleerung als Folge der anticholinergen Wirkungen von Doxylamin.
- die gleichzeitig Alkohol konsumieren, aufgrund der dämpfenden Wirkung von Alkohol auf das Zentralnervensystem.

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 Flucloxacilin 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 HGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Dextromethorphan und Ephedrin haben ein geringes Abhängigkeitspotential. Bei längerem Gebrauch können sich sowohl Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Über Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit von Dextromethorphan wurde berichtet. Vorsicht ist insbesondere geboten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit Arzneimittelmisbrauch oder Verwendung psychoaktiver Substanzen in der Vorgeschichte. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Arzneimittelabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Serotonin Syndrom:

Es wurde über serotonerge Wirkungen, einschließlich der Entstehung eines potenziell lebensbedrohenden Serotonin Syndroms bei der gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan mit serotonergen Mitteln wie Selektiven Serotonin - Wiederaufnahme – Hemmern /(SSRI), Arzneimitteln, die den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidase - Hemmern) und CYP2D6 – Hemmern berichtet. Das Serotonin Syndrom kann Veränderungen des Geisteszustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien, und/oder gastrointestinale Symptome einschließen. Zusätzlich können Hyperthermie, Rigor, psychische Veränderungen wie Erregungszustände und Verwirrtheit, sowie Veränderungen von Atmungs- und Kreislauffunktion auftreten. Wenn Verdacht auf ein Serotonin Syndrom besteht, soll WICK MediNait abgesetzt werden.

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als 3 Tage muss der Arzt konsultiert 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. Beim langsamen Metabolisieren von CYP2D6 oder Verwendung von CYP2D6-Inhibitoren ist somit Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels „WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht“ kann bei Dopingkontrollen auf Amphetamine zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

30 ml enthalten 8,25 g Sucrose (Zucker) entsprechend 0,69 BE. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält 75,2 mg Natrium pro 30 ml entsprechend 3,76 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Benzoat pro 30 ml.

Ältere Patienten:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von WICK MediNait Erkältungssirup mit anderen Arzneistoffen bzw. Präparategruppen können die Wirkungen gegenseitig beeinflusst werden. Aus diesen Gründen darf bzw. soll WICK MediNait Erkältungssirup nicht gleichzeitig mit den nachfolgend genannten Substanzen zur Therapie eingesetzt werden.

• Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko bei:

- Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem wie Opioide (Analgetika, hustenstillende Mittel), Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Tranquilizer, sedierende Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin), Hypnotika, Anästhetika, Antiepileptika, sedierende Antihistaminika, zentral wirkende blutdrucksenkende Mittel. Dies gilt insbesondere auch für den gleichzeitigen Alkoholgenuss, durch den diese Wechselwirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert oder verstärkt werden können. Die dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem und / oder die Atmung kann bei Patienten, die mehrere Arzneimittel mit dieser Wirkung anwenden, additiv oder synergistisch erhöht sein.
- Substanzen mit anticholinergen Wirkungen (z. B., Atropin, trizyklischen Antidepressiva, anticholinergen Antiparkinsonmittel (z.B. Biperidin), krampflösende Mittel, Disopyramid, Phenothiazin - Neuroleptika). Eine verstärkte anticholinerge Wirkung kann sich auch durch Harnverhalt, einen akuten Glaukomanfall, Verschlimmerung von Atemproblemen, Krampfanfällen oder einen paralytischen Ileus äußern.
- Theophyllinpräparaten: Zunahme von innerer Unruhe. Zusätzlich können Nervosität, Händezittern, Hyperaktivität, Magenbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen auftreten.
- MAO-Hemmern oder SSRI: Bei gleichzeitiger oder bis zu 2 Wochen zurückliegender Anwendung von Antidepressiva vom Typ der MAO-Hemmer oder von SSRI (Fluoxetin, Paroxetin) kann ein so genanntes Serotoninsyndrom auftreten (siehe Abschnitt 4.4) Die gleichzeitige Anwendung mit MAO-Hemmern oder SSRIs ist kontraindiziert (siehe 4.3).

- Warfarin und anderen Cumarinen: Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarinen kann durch eine längere regelmäßige Einnahme von Paracetamol verstärkt werden, wobei das Blutungsrisiko steigt.

• Abschwächung der Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme von:

- Neuroleptika
- Cholestyramin und Aktivkohle. Beide verlangsamen die Aufnahme von Paracetamol.

• Sonstige Wechselwirkungen sind möglich:

- mit Enzyminduzierenden, möglichen Leber schädigenden Substanzen, bestimmten Schlafmitteln und Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Metoclopramid und Domperidon, Cholestyramin, Antikoagulantien) sowie mit potenziell hepatotoxischen Substanzen (s. Abschnitt 4.9). Enzyminduktion (z. B. durch Barbiturate, bestimmte Antiepileptika, Rifampicin, Isoniazid oder Alkohol) führt zu einem schnelleren Abbau von Paracetamol und deshalb bei zusätzlicher Anwendung weiterer Paracetamol haltiger Arzneimittel zu vermehrter Bildung eines lebertoxischen Metaboliten mit erhöhtem Risiko einer Leberschädigung.
- mit 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 (siehe Abschnitt 4.4). Potente Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms sind Cimetidin, Ritonavir, 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 und Thioridazin 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
- Sedativa wie Benzodiazepine und verwandte Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollen begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4)
- mit Sekretolytika (schleimlösenden Hustenmitteln). Aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes kann ein gefährlicher Sekretstau entstehen.
- mit AZT (Zidovudin). Die Neigung zur Verminderung weißer Blutkörperchen wird verstärkt.
- mit Probenecid; dessen Einnahme hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2.
- mit Epinephrin zur Behandlung einer Hypotonie, da die gleichzeitige Gabe von Epinephrin und Doxylamin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit Norepinephrin behandelt werden.
- mit Halothan; dies kann zu Herzrhythmusstörungen führen.
- mit Guanethidin. Dabei kann die direkte α -sympathomimetische Wirkung des Wirkstoffes Ephedrin verstärkt werden. Gleichzeitig schwächt Ephedrin die Wirkung von gleichzeitig angewandtem Guanethidin.
- die gleichzeitige Anwendung von Ergotalkaloiden (wie z.B. Dihydroergotamin) mit Vasokonstriktoren wie Ephedrin kann zu einer extremen Erhöhung des Blutdrucks führen.

- mit Arzneimitteln gegen hohen Blutdruck, die auf das zentrale Nervensystem wirken (wie Clonidin, Alpha-Methyldopa). Es kann zu verstärkter Müdigkeit kommen.
- mit Herzglykosiden, es besteht die Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen Herzglykosiden (z.B. Digoxin) und Ephedrin die zu einem Risiko für Herzrhythmusstörungen führen können
- die Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel kann durch Ephedrin verringert werden, also eine verringerte hypotensive Wirkung
- mit Insulin. Die Einnahme hoher Dosen von Paracetamol kann zu einer Verringerung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen.
- Anzeichen einer beginnenden Schädigung des Innenohres, die durch andere Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Salicylate, Diuretika) ausgelöst wurde, können abgeschwächt sein.
- Verzögerung des Wirkungseintrittes durch die verzögerte Absorption von Paracetamol durch Arzneimittel, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, z.B. Salicylamide, Cholestyramin, Propanthelin.
- Beschleunigung des Wirkungseintrittes durch die verbesserte Absorption von Paracetamol durch Arzneimittel, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, z. B. Metoclopramid oder Domperidon.
- Paracetamol verringert die Wirkung von Lamotrigin.
- die pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Paracetamol und N-Acetylcystein wird zur Behandlung einer Überdosierung eingesetzt (siehe 4.9 Überdosierung)
- Das Ergebnis von Hauttests kann unter einer Therapie mit WICK MediNait Erkältungssirup verfälscht sein (falsch negativ).
- Auswirkungen auf Laborwerte: Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.
- 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.
- 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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. WICK MediNait Erkältungssirup 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 in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Über die Auswirkungen von WICK MediNait Erkältungssirup auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Über die Auswirkungen von WICK MediNait Erkältungssirup auf die männliche Fertilität bei Tieren liegen keine Daten vor.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu Müdigkeit, Schwindel, verschwommenen Sehen und zu psychomotorischen Beeinträchtigungen führen 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 Arzneimitteln, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können. Wenn Patienten davon betroffen sind, sollten sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA den jeweiligen MedDRA-Systemorganklassen zugeordnet.

Innerhalb der Systemorganklassen sind sie unter den folgenden Häufigkeitsangaben aufgelistet:

- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- Sehr selten ($< 1/10000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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.

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				Störungen der Blutbildung (medikamentös induzierte Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie oder hämolytische Anämie) wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Paracetamol berichtet	

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Gesicht, Hautausschlag, Urtikaria, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock) einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischen Schock		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				Halluzinationen, Entwicklung einer Abhängigkeit	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				Krampfanfälle	
<i>Augenerkrankungen</i>				Erhöhung des Augeninnendrucks, verschwommenes Sehen, Mydriasis, die einem akuten Ausbruch eines Engwinkelglaukoms vorausgehen kann.	
<i>Herz-erkrankungen</i>				<u>Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, Myokardischämie (siehe 4.4) und Dekompensation einer bestehenden Herzinsuffizienz, EKG-Veränderungen.</u>	
<i>Gefäßerkrankungen</i>				Hypotension, Hypertension	

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				Bei prädisponierten Personen kann ein Bronchospasmus ausgelöst werden. Zu einer Beeinträchtigung der Atemfunktion kann es durch Sekreteindickung mit Verschluss oder Verengung in den Bronchien kommen.	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Leberfunktionsstörungen (cholestatischer Ikterus)	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</i>				Fatigue	

Wenn folgende oder andere Nebenwirkungen beobachtet werden, wird empfohlen, WICK MediNait Erkältungssirup nicht nochmals einzunehmen.

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</i>				verminderter oder gesteigerter Appetit, Hyperglykämie	Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				Depression, Entwicklung einer Abhängigkeit, außerdem besteht die Möglichkeit des Auftretens so genannter "paradoxe" Reaktionen wie Nervosität, Unruhe, Ängstlichkeit, Erregung, Spannung, Schlaflosigkeit, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Verwirrtheit, psychomotorischer Hyperaktivität, psychomotorische Störungen	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Somnolenz und Schwindelgefühl			verlängerte Reaktionszeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Zittern	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Tinnitus	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				Gefühl der verstopften Nase	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				Übelkeit, Magen- und Darmbeschwerden, Erbrechen, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Verstopfung oder Durchfall, Refluxösophagitis, paralytischer Ileus	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Transaminasenanstieg	

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautrötungen, Hautausschläge (allergisches Exanthem), Angioödem, Juckreiz, Arzneimittelexanthem, Urtikaria und Lichtempfindlichkeit der Haut (direkte Sonneneinstrahlung meiden!). Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Hautreaktionen wurden mit Paracetamol berichtet.	
<i>Skelett muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>				Muskelschwäche	
<i>Erkrankungen der Nieren - und Harnwege</i>				Ephedrin kann Harnretention bei Patienten mit Prostatahypertrophie verursachen. Doxylamin kann Harnretention und Dysurie verursachen.	

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

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Intoxikationen mit Paracetamol sind selbst bei Einnahme einer ganzen Flasche der Arzneispezialität nicht zu erwarten. Eine Packung *WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht* enthält 1,8 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.).

Bei deutlich darüberhinausgehenden Mengen sowie bei einer erheblichen Überdosierung im Rahmen einer zeitgleichen Gabe mehrerer paracetamolhaltiger Arzneimittel kann es zu schweren Leberschäden kommen.

Paracetamol

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, schwangeren Patienten, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch oder bei der Einnahme von Isoniazid, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Symptome einer Überdosierung mit Paracetamol sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Bauchschmerzen. Leberschäden können 12- 72 Stunden nach Einnahme sichtbar werden. Veränderungen des Glucosestoffwechsels sowie metabolische Azidose können auftreten. Bei schwerer Vergiftung kann Leberversagen zu Enzephalopathie, Koma und Tod führen. Ein akutes Nierenversagen mit akuter tubulärer Nekrose kann sich auch beim Fehlen einer schweren Leberschädigung entwickeln. Über Herzrhythmusstörungen wurde berichtet.

Andere Symptome können Depression des Zentralnervensystems, Kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Nierenschäden einschließen.

Eine sofortige Behandlung ist bei der Bekämpfung einer Paracetamol Überdosierung wesentlich. Trotz Mangels an signifikanten frühen Symptomen sollten die Patienten umgehend an ein Krankenhaus verwiesen werden, um sofort ärztliche Hilfe zu erhalten.

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

Unabhängig vom Vorliegen einer Vergiftungssymptomatik sollte die Gabe eines Gegenmittels (N-Acetylcystein) so rasch wie möglich erfolgen, falls die Zufuhr von Paracetamol Mengen über 6000 mg nicht ausgeschlossen werden kann sowie grundsätzlich im Fall deutlich überhöhter Paracetamol Zufuhr bei Personen mit vorbestehenden Leberschäden, bekanntem Alkoholmissbrauch, Mangelernährung oder unter Behandlung mit enzyminduzierenden Arzneistoffen (vgl. Abschnitte 4.2 und 4.5). Die größte Schutzwirkung wird dabei 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. Allgemein unterstützende Maßnahmen müssen vorhanden sein. Falls noch größere Mengen Paracetamol zugeführt wurden, sollte innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Paracetamol Zufuhr eine Magenspülung durchgeführt werden (bei Vorliegen kardiovaskulärer oder zentralnervöser Symptome nicht ohne spezifische Prämedikation). Die

weitere Behandlung einer Paracetamol Intoxikation sollte, falls erforderlich, unter Einbeziehung einer Vergiftungszentrale im Krankenhaus durchgeführt werden.

Die Therapieeinleitung auf Basis der abgeschätzten Zufuhr ist darin begründet, dass akute Intoxikationserscheinungen des Paracetamol unspezifisch sind und die relevanten Erscheinungen erst mit einer Latenz von 24 bis 48 Stunden und zu spät für eine Therapie auftreten.

Dagegen würden Intoxikationserscheinungen der anderen Wirkstoffe, wenn überhaupt, akut auftreten.

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, tachykarde, supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Reflex - Bradykardie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Mydriasis, Schwierigkeiten beim Wasserlassen.

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 einer Stunde nach Einnahme einer potenziell toxischen Menge von Nutzen sein und wenn nötig, eine Korrektur der Serumelektrolyte. Eine symptomatische und unterstützende Behandlung ist angesagt, insbesondere in Hinblick auf das Herzkreislaufsystem und die Atmung. Es werden 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 gegeben.

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

Bei einer Dextromethorphan Überdosierung, können folgende Symptome und Zeichen auftreten:

- Übelkeit

- Erbrechen
- Dystonie
- Erregungszustände
- Verwirrtheit
- Schläfrigkeit, Benommenheit
- Stupor
- Nystagmus
- Mydriasis
- Kardiotoxizität (Tachykardie, abnormale EKGs einschließlich QTc Verlängerung)
- Ataxie
- Vergiftungspsychosen mit visuellen Halluzinationen
- Bewusstseinsstörungen
- Übererregbarkeit
- Bluthochdruck
- Hyperthermie
- Schwindelgefühl
- Blutdruckabfall
- erhöhter Muskeltonus
- Hyperreflexie
- Tremor

Im Fall massiver Überdosierung können folgende Symptome auftreten:
Koma, Atemdepression und Krämpfe.

Therapie einer Überdosierung:

Die Behandlung umfasst eine Magenspülung und allgemeine unterstützende Maßnahmen.

- Bei asymptomatischen Patienten, die eine Überdosis Dextromethorphan innerhalb der letzten Stunde eingenommen haben, kann Aktivkohle angewendet werden.
- Bei Patienten, die eine Überdosis Dextromethorphan eingenommen haben und sediert oder komatös sind, ist die Anwendung von Naloxan, in den gleichen Dosierungen, die bei einer Opioid-Überdosis angewendet werden, zu erwägen. Benzodiazepine zur Behandlung von Krampfanfällen sowie Benzodiazepine und externe Kühlmaßnahmen bei Hyperthermie aufgrund eines Serotonin Syndroms können verwendet werden.

Falls erforderlich ist intensivmedizinisches Monitoring einzuleiten.

Doxylaminsuccinat

Die ersten Anzeichen einer akuten Vergiftung bestehen aus Schläfrigkeit und Auftreten eines anticholinergen Syndroms: Erregung, Mydriasis, Paralyse der Einstellung der Sehschärfe (verschommenes Sehen), Glaukom, Mundtrockenheit, Hitzewallungen im Gesicht und Nacken, Ausbleiben der Darmmotilität, Harnretention, Sinustachykardie, Hypothermie und Hyperthermie verursacht durch die verringerte Schweißbildung. Andere Symptome sind Hypotension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herz- und Kreislaufversagen, Krampfanfälle, Somnolenz bis Koma und akute Verwirrtheit. Toxische Mengen können Herzstillstand und respiratorische Komplikationen wie Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand und Aspiration verursachen.

Delirium, Halluzinationen und athetoide Bewegungen werden häufiger bei Kindern beobachtet; diese Symptome gehen manchmal dem Ausbruch von Krämpfen, seltenen Komplikationen massiver Vergiftungen, voraus. Auch bei Abwesenheit von Krämpfen kann eine akute Vergiftung durch Doxylamin manchmal verantwortlich für eine Rhabdomyolyse

sein, wobei akutes Nierenversagen als zusätzliche Komplikation auftreten kann. Diese Myopathie ist nicht außergewöhnlich, und ihre systematische Überwachung durch die Messung der Kreatinin – Phosphokinase Aktivität (CPK) ist bei Patienten mit einer Überdosis gerechtfertigt.

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 Physostigminsallylat 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 Hämo- 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: Analgetika, Andere Analgetika und Antipyretika, Anilide, Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika

ATC Code: N02BE51

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.

Ephedrinsulfat

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 oder 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 H_1 -Histaminrezeptor. Es vermindert dadurch die Stimulation von H_1 -Rezeptoren, die unter anderem zu Gefäßerweiterung, Permeabilitätserhöhung der Kapillarwandungen und Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren führt. Neben der Blockierung, der nachgewiesen durch den H_1 -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 therapie relevanten 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.

Ephedrinsulfat

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 Benzoessäure 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.

Dextromethorphanhydrobromid

Nach einer Verabreichung über den Mund durchläuft Dextromethorphan einen schnellen und extensiven First-Pass-Effekt in der Leber. Eine genetisch bedingte O-Demethylierung (CYP2D6) 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 Dextrorphan (auch als 3-hydroxy-N-Methylmorphinan bezeichnet), 3-Hydroxymorphinan und 3-Methoxymorphinan werden als konjugierte Produkte im Urin ausgeschieden. In den Faeces sind weniger als 1% zu finden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 1,2 - 2,2 Stunden, kann aber bei abweichender Metabolisierung (Polymorphismus) bis zu 45 Stunden erreichen.

Dextrorphan, 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.

Die Wirkung tritt 15 – 30 Minuten nach Einnahme ein, die Wirkdauer beträgt ca. 3 - 6 Stunden.

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 Applikation 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 Plasmakonzentration. 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.

Ephedrinsulfat

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.

Ephedrinsulfat

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 2H₂O
 Citronensäure-Monohydrat
 Natriumbenzoat (E 211)
 Anethol
 Chinolingelb (E 104)
 Brillantblau FCF (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre (auch nach Anbruch des Behältnisses)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche (Typ III) mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen); Messbecher (Polypropylen) mit 30 ml-Kalibrierung
 90 ml und 180 ml Sirup

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

WICK Pharma
Zweigniederlassung der Procter & Gamble GmbH
65824 Schwalbach am Taunus, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 17.710

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.03.1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.