

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WICK DayNait Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tabletten für den Tag (gelb):

Jede Tablette enthält 500 mg Paracetamol und 60 mg Pseudoephedrinhydrochlorid

Tabletten für die Nacht (blau):

Jede Tablette enthält 500 mg Paracetamol und 25 mg Diphenhydraminhydrochlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Tabletten für den Tag (gelb):

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten (ungefähre Abmessungen: 9 x 18 mm)

Tabletten für die Nacht (blau):

Blaue, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten (ungefährer Durchmesser: 12 mm)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

WICK DayNait Filmtabletten werden angewendet zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung der Verstopfung von Nase und Nasennebenhöhlen, die mit Erkältungs- und Grippe-symptomen einhergeht, wie z. B. Schmerzen, Kopfschmerzen und/oder Fieber und nur in Kombination mit Schmerzsymptomen zur Schlafenszeit, die Einschlafprobleme verursachen.

WICK DayNait Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Heranwachsenden ab 15 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren:

Vier Tabletten sollten täglich eingenommen werden.

Für tagsüber: Nicht müdemachende Tablette für den Tag (gelb)

Eine gelbe Tablette ist alle 4 bis 6 Stunden während des Tages einzunehmen (nicht mehr als drei gelbe Tabletten am Tag).

Für nachts: Müdemachende Tablette für die Nacht (blau) Eine

blaue Tablette ist vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Es ist jeweils nur eine Tablette zu einem Zeitpunkt einzunehmen und dies nur zu den auf der Packung angegebenen Tageszeiten.

Die blaue Tablette für nachts darf nicht tagsüber eingenommen werden. Die Behandlung sollte nicht

länger als 4 Tage andauern.

Wenn Jugendliche oder Erwachsene dieses Arzneimittel länger als 4 Tage benötigen oder wenn die Symptome sich verschlimmern, sollte ein Arzt konsultiert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Sollte nicht von älteren Menschen mit Verwirrtheit eingenommen werden. Sedierende Antihistaminika können bei älteren Menschen zu Verwirrtheit und paradoxen Erregungszuständen führen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass eine normale Paracetamoldosierung für Erwachsene angemessen ist.

Bei gebrechlichen, immobilen, älteren Personen kann jedoch eine Verringerung der Menge oder Häufigkeit der Dosierung von Paracetamol angebracht sein.

Kinder unter 15 Jahren

Nicht bei Kindern unter 15 Jahren anwenden.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit ist bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung nicht erwiesen und es liegen keine ausreichenden Daten für eine adäquate Dosisempfehlung vor. WICK DayNait Filmtabletten sollte bei diesen Patienten nicht bzw. nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die maximale Tagesdosis Paracetamol sollte in den folgenden Situationen 2000 mg nicht übersteigen, es sei denn, es wurde vom Arzt angeordnet:

- Erwachsene oder Jugendliche mit einem Gewicht unter 50 kg
- Chronischer Alkoholismus
- Dehydrierung
- Chronische Unterernährung

Die angegebene Dosis darf nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden im Ganzen geschluckt (ohne Kauen), mit ausreichend Flüssigkeit zum Trinken.

4.3 Gegenanzeigen

Wick DayNait Filmtabletten sind kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegenüber Paracetamol, Pseudoephedrin, Diphenhydramin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten unter 15 Jahren
- gleichzeitige Anwendung anderer sympathomimetischer Dekongestiva, Beta-Blocker oder Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOIs) oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der MAOI-Behandlung (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von MAOIs kann zu einem Anstieg des Blutdrucks oder einer hypertensiven Krise führen.
- Kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich koronarer Herzkrankheit
- Hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese oder bei Risikofaktoren, die das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls erhöhen können aufgrund der alpha-mimetischen Aktivität des Vasokonstriktors – wie eine gleichzeitige Anwendung mit Vasokonstriktoren (u.a. Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Ergotamin, Dihydroergotamin) oder jedem anderen Dekongestivum, das zum Anschwellen der Nasenschleimhäute entweder oral oder nasal angewendet wird (u.a. Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin)
- Tachyarrhythmie
- Diabetes mellitus
- Phäochromozytom
- Hyperthyreose

- Engwinkelglaukom
- Schwerer Leberfunktionsstörung
- Prostatavergrößerung und/oder Funktionsstörungen der Harnblase
- schwere Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie
- schwere akute oder chronische Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel wird empfohlen, wenn die Symptome (Schmerzen und/oder Fieber, Nasen- und Nebenhöhlenverstopfung) vorhanden sind. Es sollte nur für ein paar Tage angewendet werden. Die Patienten sollten ärztlichen Rat einholen, wenn die Symptome länger als 4 Tage anhalten oder sich verschlechtern.

Dieses Arzneimittel sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- okklusiven Gefäßerkrankungen (z. B. Raynaud-Syndrom)
- Psychose
- chronischem Husten, Asthma oder Emphysem.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Paracetamol:

Paracetamol sollte unter den folgenden Gegebenheiten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, wo zutreffend)

- Leberfunktionsstörungen
- chronischer Alkoholismus
- Nierenfunktionsstörung
- Morbus Meulengracht (familiäre nicht-hämolytische Gelbsucht)
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinflussen
- Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel
- hämolytische Anämie
- Glutathionmangel
- Dehydration
- chronische Unterernährung
- Gewicht von unter 50 kg
- ältere Personen

Wegen des Risikos einer schweren Leberschädigung im Falle einer Überdosierung, dürfen die Patienten keine anderen Paracetamol-haltigen Arzneimittel gleichzeitig einnehmen.

Als Folge von lange andauernder, hochdosierter, unsachgemäßer Anwendung von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch die Anwendung höherer Dosen von Analgetika behandelt werden sollten.

Im Allgemeinen kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Analgetika, insbesondere einer Kombination von mehreren Analgetika, zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen.

Abruptes Absetzen nach lange andauernder, hochdosierter, unsachgemäßer Anwendung von Analgetika kann zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetativen Symptomen führen. Diese Entzugssymptome verschwinden innerhalb einiger Tage. Bis dahin sollte eine weitere Einnahme von Analgetika vermieden und nicht ohne ärztlichen Rat erneut begonnen werden.

Alkoholische Getränke sollten während der Anwendung dieses Arzneimittels gemieden werden. Paracetamol muss von Patienten mit Alkoholabhängigkeit vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Risiken einer Überdosierung sind bei nicht-zirrhatischen alkoholischen

Lebererkrankungen größer.

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 und anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, einige Antibiotika, Antimalariamittel, Neuroleptika) oder zu Hypokaliämie führen (siehe auch Abschnitte 4.5, 4.9 und 5.3), sollte vermieden werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid:

Vermeiden Sie die Anwendung zusammen mit anderen Antihistaminika, einschließlich topischer Antihistaminika sowie Husten- und Erkältungsmedikamenten, die sedierende Antihistaminika enthalten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Pseudoephedrinhydrochlorid:

Kardiovaskuläre und allgemeine Wirkungen

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass die Behandlung bei Bluthochdruck, Tachykardie, Palpitationen oder Herzrhythmusstörungen, Übelkeit oder anderen neurologischen Anzeichen (z. B. Kopfschmerzen oder verstärkte Kopfschmerzen) abgesetzt werden sollte.

Bei folgenden Patientengruppen ist Vorsicht geboten:

- Patienten mit Bluthochdruck
- Patienten, die Digitalis erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit positivem Bronchospasmus in der Anamnese

Gastrointestinale und urogenitale Wirkungen

Bei Patienten mit stenosierendem peptischem Ulkus, pyloroduodenaler Obstruktion und Obstruktion des Gebärmutterhalses, und Blasenhalsostruktion ist Vorsicht geboten.

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Eine Stimulation des zentralen Nervensystems mit Krämpfen oder Herz-Kreislauf-Kollaps mit gleichzeitigem Blutdruckabfall kann durch sympathomimetische Amine ausgelöst werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die auch mit anderen Sympathomimetika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dazu gehören:

- Dekongestiva
- Anorektika oder Psychostimulanzien vom Amphetamintyp
- blutdrucksenkende Arzneimittel (Antihypertensiva)
- trizyklische Antidepressiva und andere Antihistaminika

Vorsicht ist geboten bei Migränapatienten, die derzeit mit vasokonstriktiven Ergotalkaloiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ischämische Optikusneuropathie

Fälle von ischämischer Optikusneuropathie wurden unter Anwendung von Pseudoephedrin berichtet. Bei plötzlichem Auftreten eines Verlusts des Sehvermögens oder einer verminderten Sehschärfe, wie bei einem Skotom, sollte die Anwendung von Pseudoephedrin abgebrochen werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)

Fälle von PRES und RCVS wurden im Zusammenhang mit der Anwendung Pseudoephedrin-haltigen Produkten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko ist bei Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder mit schweren akuten oder chronischen Nierenerkrankungen/Nierenversagen erhöht (siehe Abschnitt 4.3).

Pseudoephedrin sollte abgesetzt und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden, wenn folgende Symptome auftreten: plötzliche starke Kopfschmerzen oder Donnerschlagkopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrung, Krampfanfälle und/oder Sehstörungen. Die meisten gemeldeten Fälle von PRES und RCVS klangen nach Absetzen und angemessener Behandlung ab.

Risiken des Missbrauchs

Pseudoephedrin birgt die Gefahr des Missbrauchs. Erhöhte Dosen können letztlich zu Toxizität führen. Kontinuierlicher Konsum kann zu einer Toleranz führen, die das Risiko einer Überdosierung erhöht. Auf einen schnellen Entzug kann eine Depression folgen.

Beeinträchtigung von Dopingtests

Athleten sollten darüber informiert werden, dass die Behandlung mit Pseudoephedrin zu positiven Dopingtests führen kann.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen wie die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) können bei Pseudoephedrin-haltigen Produkten auftreten. Dieser akute pustulöse Ausschlag kann innerhalb der ersten beiden Behandlungstage auftreten und mit Fieber und zahlreichen, kleinen, hauptsächlich nicht-follikulären Pusteln verbunden sein, die in einem ausgedehnten ödematösen Erythem auftreten und hauptsächlich in den Hautfalten, am Rumpf und den oberen Extremitäten lokalisiert sind. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome wie Pyrexie, Erytheme oder viele kleine Pusteln beobachtet werden, sollte die Anwendung von WICK DayNait Filmtabletten beendet und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Die Behandlung mit Pseudoephedrin sollte mindestens 48 Stunden vor Hauttests unterbrochen werden, da Antihistaminika sonst positive Reaktionen auf den Hauttest verhindern oder abschwächen können.

Ischämische Kolitis

Es wurden einige Fälle von ischämischer Kolitis bei der Anwendung von Pseudoephedrin berichtet. Pseudoephedrin sollte abgesetzt und ärztlicher Rat eingeholt werden, wenn plötzlich Bauchschmerzen, rektale Blutungen oder andere Symptome einer ischämischen Kolitis auftreten.

Die Patienten sollten keine anderen Sympathomimetika-haltigen Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, einschließlich anderer Dekongestiva für Nase und Augen.

Ältere Patienten können besonders empfindlich auf die Auswirkungen von Pseudoephedrin auf das Zentralnervensystem reagieren.

Im Falle einer Operation ist es ratsam, die Behandlung einige Tage vorher einzustellen. Das Risiko einer hypertensiven Krise wird durch den Einsatz von halogenierten Anästhetika erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

WICK DayNait Filmtabletten enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Aufgrund des erhöhten Risikos einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

(HAGMA) ist Vorsicht bei der gleichzeitigen Einnahme von Paracetamol mit Flucloxacillin geboten. Insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis Mangelernährung und anderer Ursachen eines Gutathionmangels (z.B. chronischer Alkoholismus), sowie bei Patienten, die die Tageshöchstdosis von Paracetamol einnehmen. Engmaschige Überwachung einschließlich der Messung des Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) – Wertes im Urin ist empfehlenswert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Paracetamol:

Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarinen kann durch eine längere regelmäßige Anwendung von Paracetamol verstärkt werden, mit einem erhöhten Blutungsrisiko. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keine signifikante Wirkung. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Magenentleerung beschleunigen, z. B. Metoclopramid oder Domperidon können die Absorptionsrate von Paracetamol erhöhen, während die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Magenentleerung verlangsamen, zu einer verzögerten Absorption von Paracetamol führt.

Die Halbwertszeit von Chloramphenicol kann durch Paracetamol verlängert werden. Topisches Chloramphenicol kann jedoch gleichzeitig angewendet werden, wenn es zur Behandlung von Augeninfektionen eingesetzt wird.

Enzyminduzierende Arzneimittel wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Rifampicin und das Anti-Tuberkulose-Mittel Isoniazid können das Risiko von Leberschäden erhöhen.

Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von Lamotrigin verringern, mit einer möglichen Verringerung seiner Wirkung, da sein Stoffwechsel in der Leber möglicherweise angeregt wird.

Cholestyramin kann die Absorption von Paracetamol reduzieren. Cholestyramin sollte nicht innerhalb einer Stunde nach der Einnahme von Paracetamol angewendet werden. Aktivkohle verringert ebenfalls die Aufnahme von Paracetamol.

Die regelmäßige gleichzeitige Anwendung von Paracetamol mit Zidovudin kann zu Neutropenie führen und erhöht das Risiko von Leberschäden.

Das Gichtmittel Probenecid reduziert die Clearance von Paracetamol, so dass die Dosis von Paracetamol bei einer gleichzeitigen Behandlung reduziert werden kann.

Die Hepatotoxizität von Paracetamol kann durch übermäßigen Alkoholkonsum verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4). Paracetamol kann Phosphotungstat-Harnsäure-Tests und Blutzuckertests beeinflussen.

Salicylate/Acetylsalicylsäure können die Halbwertszeit von Paracetamol verlängern.

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).

Es wurden pharmakologische Interaktionen von Paracetamol mit einer Reihe anderer Arzneimittel berichtet. Deren klinische Bedeutung wird bei akuter Behandlung im Rahmen des Dosierungsschemas als unwahrscheinlich angesehen.

Pseudoephedrin:

Pseudoephedrin kann die Wirkung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOIs) verstärken und hypertensive Wechselwirkungen induzieren. Die Anwendung ist bei Patienten kontraindiziert, die

MAOIs einnehmen oder innerhalb der letzten zwei Wochen eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Pseudoephedrin mit anderen sympathomimetischen Mitteln oder trizyklischen Antidepressiva und Adrenomimetika – wie Dekongestiva, Appetitzügler und amphetaminähnliche Psychostimulanzien kann das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen erhöhen, u.a. kann es zu einem Blutdruckanstieg kommen.

Aufgrund des Risikos einer Vasokonstriktion sowie eines Blutdruckanstiegs dürfen folgende Kombinationen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3):

- Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid und Pergolid
- Dihydroergotamin, Ergotamin und Methylergometrin (dopaminerge Vasokonstriktoren)

Andere Vasokonstriktoren, die oral oder nasal als Nasendekongestiva angewendet werden (z.B. Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin) dürfen aufgrund des Risikos einer Vasokonstriktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pseudoephedrin kann die Wirksamkeit von Beta-Blockern (siehe Abschnitt 4.3) und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie Bretyliumtosylat, Bethanidin, Guanethidin, Mecamylamin, Reserpin, Debrisoquin, Methyldopa, Alpha-Blockern sowie Veratrumalkaloiden verringern. Das Risiko von Bluthochdruck und anderen kardiovaskulären Nebenwirkungen kann erhöht sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Pseudoephedrin mit Herzglykosiden kann das Risiko eines unregelmäßigen Herzschlags oder Herzinfarkts erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine perioperative akute Hypertonie kann auftreten, wenn halogenhaltige Inhalationsnarkotika während der Behandlung mit indirekten sympathomimetischen Substanzen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb ist die Behandlung vorzugsweise 24 Stunden vor einer Narkose zu unterbrechen, wenn eine Operation geplant ist.

Die gleichzeitige Anwendung von vasokonstriktiven Ergotalkaloiden (Ergotamin oder Methysergid) mit Pseudoephedrin können das Ergotismus-Risiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.3).

Antazida erhöhen die Resorptionsrate von Pseudoephedrin, Kaolin senkt sie.

Pseudoephedrin kann die sedierende Wirkung von Antihistaminika, Alkohol und Sedativa verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Linezolid kann das Risiko einer Hypertonie erhöhen.

Diphenhydramin

Diphenhydramin kann die sedative Wirkung von Alkohol und anderen das ZNS dämpfenden Mitteln (z. B. Beruhigungsmittel, Hypnotika, Opioid-Analgetika und Anxiolytika) verstärken.

Monoaminoxidase-Hemmer können die anticholinergen Wirkungen von Diphenhydramin verlängern und verstärken.

Da Diphenhydramin eine anticholinerge Wirkung hat, können die Wirkungen einiger anticholinergischer Arzneimittel (z.B. Atropin, trizyklische Antidepressiva) verstärkt werden.

Diphenhydramin ist ein Inhibitor des Cytochrom p450 Isoenzyms CYP2D6. Daher kann es ein Interaktionspotenzial mit Arzneimitteln geben, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, wie Metoprolol und Venlafaxin.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die auch das QT-Intervall verlängern (z.B. Anti-Arrhythmika der Klassen IA und III, einige Antibiotika, Anti-Malariamittel, Neuroleptika) oder zu Hypokaliämie (z.B. bestimmte Diuretika) führen, sollte vermieden werden (siehe auch Abschnitte

4.4, 4.9 und 5.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von WICK DayNait Filmtabletten während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Paracetamol: Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten weder auf ein Fehlbildungsrisiko noch auf eine feto-/neonatale Toxizität von Paracetamol hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf.

Pseudoephedrin: Tierversuche haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Pseudoephedrin verringert die Durchblutung des Uterus während der Schwangerschaft. Möglicher Zusammenhang mit Gastroschisis, Dünndarmatresie und hemifazialer Mikrosomie nach Exposition im ersten Trimester.

Diphenhydramin: Basierend auf Tierversuchen wird nicht erwartet, dass Diphenhydramin das Risiko für angeborene Anomalien erhöht (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt jedoch keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen. Es ist bekannt, dass Diphenhydramin plazentagängig ist. Die Anwendung von sedierenden Antihistaminika im dritten Trimester kann zu Nebenwirkungen beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Da Pseudoephedrin in die Muttermilch übergeht, darf WICK DayNait Filmtabletten in der Stillzeit nicht angewendet werden. Pseudoephedrin geht in die Muttermilch über und kann ein gestilltes Kind beeinträchtigen (Reizbarkeit, übermäßiges Weinen und verändertes Schlafmuster). Es wurde geschätzt, dass von einer einzelnen 60 mg-Dosis Pseudoephedrin, die von einer stillenden Mutter eingenommen wird, etwa 0,4 bis 0,7 % über 24 Stunden in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Paracetamol geht in die Muttermilch über, aber nicht in einer klinisch signifikanten Menge. Anhand der verfügbaren veröffentlichten Daten stellt Stillen keine Kontraindikation dar. Eine pharmakokinetische Studie mit Paracetamol bei 12 stillenden Müttern ergab, dass weniger als 1 % einer oralen Dosis von 650 mg Paracetamol in der Muttermilch erschien. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien berichtet, daher scheint die mütterliche Einnahme von therapeutischen Dosen von Paracetamol kein Risiko für das Kind darzustellen.

Diphenhydramin wird in die menschliche Muttermilch ausgeschieden, allerdings wurden bezüglich der Spiegel keine Werte berichtet. Obwohl davon ausgegangen wird, dass die Spiegel nach therapeutischen Dosen nicht hoch genug sind, um den Säugling zu beeinträchtigen, wird die Anwendung von Diphenhydramin während der Stillzeit nicht empfohlen. Neugeborene oder frühgeborene Säuglinge zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antihistaminika.

Fertilität

Daten zum Einfluss von Paracetamol, Pseudoephedrinhydrochlorid oder Diphenhydraminhydrochlorid auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

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

Die Tablette für die Nacht enthält Diphenhydramin, das ein Antihistaminikum ist und Schläfrigkeit oder Sedierung verursacht. Es kann auch zu Schwindel, verschwommenem Sehen, kognitiver und psychomotorischer Beeinträchtigung führen. Diese können die Fähigkeit des Patienten, Fahrzeuge zu fahren oder Maschinen zu bedienen, ernsthaft beeinträchtigen. Betroffene Patienten dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

Die Tablette für den Tag enthält Pseudoephedrin. Dieses Arzneimittel kann auch bei

bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Da in Ausnahmefällen Schwindel oder Halluzinationen auftreten können, sollte jeder, der beabsichtigt, ein Fahrzeug zu führen, diese Möglichkeit in Betracht ziehen.

4.8 Nebenwirkungen

Paracetamol

Nebenwirkungen, die aus den Daten früherer Studien erhoben wurden, sind selten und basieren auf begrenzter Patientenexposition. Ereignisse, die aus umfangreichen Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen nach einer therapeutischen/zugelassenen Dosis berichtet und die wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Wirkstoff stehen, sind unten gemäß den MedDRA Systemorganklassen aufgelistet.

Aufgrund begrenzter Daten aus klinischen Studien ist die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), aber die Erfahrung nach dem Inverkehrbringen zeigt, dass Nebenwirkungen von Paracetamol selten sind (1/10.000 - <1/1.000), und schwere Reaktionen sehr selten sind (<1/10.000).

Systemorganklasse	Häufigkeit/Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt: Thrombozytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie, Pancytopenie, Leucopenie, Neutropenie. Diese stehen nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit Paracetamol.
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Hypersensibilität, einschließlich anaphylaktischen Reaktionen, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt: Bronchospasmus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt: Abdominale Schmerzen oder Beschwerden, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen
Erkrankungen der Leber und Gallenblase	Nicht bekannt: Leberfunktionsstörung, Erhöhte Aminotransferase-Werte, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag und Urtikaria kann selten Auftreten bei Paracetamol (siehe oben). Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen bei Paracetamol berichtet.

*Es hat im Zusammenhang mit Paracetamol Fälle von Bronchospasmus gegeben, allerdings sind diese bei Asthmatikern, die empfindlich auf Aspirin oder andere NSAIDs reagieren, wahrscheinlicher.

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.

Pseudoephedrin

Systemorganklasse	Häufigkeit/Nebenwirkung
Erkrankung des Immunsystems	Nicht bekannt: Überempfindlichkeit (einschließlich Dyspnoe und Gesichtsschwellung) Kreuzsensibilität kann mit anderen Sympathomimetika auftreten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Verminderter Appetit Selten: Durst, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt: Unruhe, Halluzinationen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Angst, Stimulation des zentralen Nervensystems, kann mit Angstzuständen und psychotischen Symptomen, Krämpfen oder kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden sein. Herz-Kreislauf-Kollaps begleitet von Blutdruckabfall
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Schwindelgefühl Nicht bekannt: Schlaganfall (ohne bekannte Risikofaktoren), Krämpfe, Zittern. Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4), reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Gelegentlich: trockene Augen, unscharfes Sehen Nicht bekannt: Ischämische Optikusneuropathie, Mydriasis
Herzerkrankungen	Häufig: Tachykardie Selten: Palpitationen oder Arrhythmie, supraventrikuläre Extrasystolen Nicht bekannt: Myokardinfarkt/Myokardischämie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt: Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt: Atemnot, Exazerbation des Asthmas oder Überempfindlichkeitsreaktion mit Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt: Mundtrockenheit, Ischämische Kolitis, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten: Hautausschlag, Pruritus Nicht bekannt: Erythem, Urtikaria, allergische Dermatitis, Schwere Hautreaktionen, einschließlich einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten: Glykosurie, Dysurie, Harnverhalt insbesondere bei Patienten mit Prostatahyperplasie oder Prostatahypertrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt: Ermüdung, Schmerzen im Brustbereich

Diphenhydramin

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden und die als häufig oder sehr häufig erachtet werden, sind unten gemäß MedDRA Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeit anderer Nebenwirkungen, die nach Markteinführung identifiziert wurden, ist nicht bekannt, allerdings treten diese Reaktionen wahrscheinlich gelegentlich oder selten auf.

Systemorganklasse	Häufigkeit/Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Müdigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. Ausschlag, Urticaria, Dyspnoe und Angiödem
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt: Verwirrtheit*, paradoxe Erregungszustände* (z. B. erhöhte Energie, Ruhelosigkeit, Nervosität) *Ältere Patienten sind anfälliger für Verwirrtheit und paradoxe Erregungszustände
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Sedierung, Benommenheit, Aufmerksamkeitsstörungen, Unsicherheit, Schwindelgefühl Nicht bekannt: Krämpfe, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dyskinesie, Restless Legs-Syndrom
Augenerkrankungen	Nicht bekannt: verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt: Tachykardie, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt: Verdickung des Bronchialsekrets
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Mundtrockenheit Nicht bekannt: Gastrointestinale Störungen inkl. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt: Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt: Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Harnretention

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

Paracetamol:

Bitte beachten Sie die lokalen Richtlinien für die Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung.

Leberschäden sind möglich bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre alt), die mehr als 7,5 bis 10 g Paracetamol eingenommen haben. Es wird angenommen, dass überschüssige Mengen eines toxischen Metaboliten (in der Regel bei Einnahme normaler Paracetamoldosen ausreichend durch Glutathion entgiftet) irreversibel an das Lebergewebe gebunden werden.

Die Einnahme von 5 g oder mehr Paracetamol kann zu Leberschäden führen, wenn der Patient Risikofaktoren aufweist (siehe unten).

Vergiftungsgefahr besteht insbesondere bei älteren Patienten, Kleinkindern, bei Patienten mit Lebererkrankungen, schwangeren Patienten, Patienten, die Isoniazid einnehmen, bei chronischem Alkoholismus oder bei Patienten mit chronischer Unterernährung. Eine Überdosierung kann in diesen Fällen tödlich sein.

Risikofaktoren:

Das Risiko ist höher, wenn der Patient

- eine Langzeitbehandlung mit Carbamazepin, Phenobarbiton, Phenytoin, Primidon,

- Rifampicin, Johanniskraut oder anderen Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren, erhält,
- regelmäßig Ethanol über die empfohlenen Mengen hinaus konsumiert,
- wahrscheinlich einen Glutathionmangel hat, z. B. bei Essstörungen, Mukoviszidose, HIV-Infektion, Hungern, Kachexie.

Symptome

Symptome einer Überdosierung von Paracetamol in den ersten 24 Stunden sind Blässe, Hyperhidrose, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen. Eine Leberschädigung kann erst 48 bis 72 Stunden nach der Einnahme erkennbar werden. Diese kann Hepatomegalie, Druckempfindlichkeit der Leber, Gelbsucht, akutes Leberversagen und Lebernekrose umfassen. Blutbilirubin, Leberenzyme einschließlich Transaminasen, INR, Prothrombinzeit, Blutphosphat und Blutlaktat können erhöht sein. Diese klinischen Ereignisse im Zusammenhang mit einer Paracetamol-Überdosis gelten als erwartet, einschließlich tödlicher Ereignisse aufgrund eines fulminanten Leberversagens oder seiner Folgen.

Die nachstehenden Folgen eines akuten Leberversagens können nach einer Überdosierung mit Paracetamol beobachtet werden, gelten als erwartet und sind möglicherweise tödlich.

Systemorganklasse	Unerwünschtes Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	bakterielle Infektion Pilzinfektion Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Disseminierte intravaskuläre Koagulation Koagulopathie Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie Hypophosphatämie Laktatazidose Metabolische Azidose
Erkrankungen des Nervensystems	Zerebrales Ödem, ZNS-Depression Koma (bei massiver Paracetamol-Überdosis oder Überdosierung mehrerer Arzneimittel) Enzephalopathie
Herzerkrankungen	Kardiomyopathie Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	Hypotension
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemstillstand
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Blutungen Pankreatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Multi-Organ-Versagen

*Akutes Nierenversagen mit akuter tubulärer Nekrose, auf das Lendenschmerzen, Hämaturie und Proteinurie deutlich hinweisen wird, kann sich auch ohne schwere Leberschäden entwickeln.

Maßnahmen

Eine sofortige Behandlung ist für die Therapie einer Paracetamol-Überdosis unerlässlich. Trotz des Fehlens signifikanter Frühsymptome sollten die Patienten dringend ins Krankenhaus überwiesen werden, um sofort medizinisch versorgt zu werden. Die Symptome können sich auf Übelkeit oder Erbrechen beschränken und spiegeln möglicherweise nicht den Schweregrad der Überdosierung oder das Risiko von Organschäden wider. Die Therapie sollte den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin entsprechen.

Eine Behandlung mit Aktivkohle sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Überdosierung innerhalb der letzten zwei Stunden eingenommen wurde. Die Paracetamol-Plasmakonzentration sollte 4 Stunden oder später nach der Einnahme gemessen werden (frühere Konzentrationen unzuverlässig). Die Behandlung mit N-Acetylcystein oder Methionin kann bis zu 24 Stunden nach der Einnahme von Paracetamol erfolgen, die maximale Schutzwirkung wird jedoch bis zu 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Wirksamkeit des Gegenmittels nimmt nach dieser Zeit rapide ab. Bei Bedarf sollte der Patient gemäß dem festgelegten Dosierungsschema intravenös mit N-Acetylcystein behandelt werden. Wenn Erbrechen kein Problem darstellt, kann orales Methionin eine geeignete Alternative für abgelegene Gebiete außerhalb des Krankenhauses sein. Die Therapie von Patienten, die über 24 Stunden nach der Einnahme hinaus an einer schweren Leberfunktionsstörung leiden, sollte mit der Giftnotzentrale oder der Liver Unit eines Krankenhauses besprochen werden. Allgemeine unterstützende Maßnahmen müssen zur Verfügung stehen. Die Behandlung anderer Symptome erfolgt durch symptomatisches Management.

Pseudoephedrin

Symptome können typischerweise nach der 4- bis 5-fachen therapeutischen Dosis auftreten. Aufgrund der Eigenschaften dieses Sympathomimetikums führt eine Überdosierung tendenziell zur Stimulation des zentralen Nervensystems mit folgenden Symptomen: hypertensive Krise, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Atemnot und Krampfanfälle. Andere Symptome umfassen: Reizbarkeit, Unruhe, Aufregung, Unruhe, Schlaflosigkeit, Zittern oder Krämpfe, Halluzinationen, Schwindel, Angstzustände, Erbrechen, Mundtrockenheit, Mydriasis, Herzklopfen, Bluthochdruck und Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Sedierung, Apnoe, Zyanose, Muskelschwäche, Verspannung, Euphorie, Durst, Brustschmerzen, Ataxie, verschwommenes Sehen, Hypotonie. Die Effekte korrelieren nicht gut mit der eingenommenen Dosis, da eine interindividuelle Empfindlichkeit gegenüber sympathomimetischen Eigenschaften besteht.

Maßnahmen

Es sollten Maßnahmen zur Kontrolle von Krämpfen (z. B. Diazepam als Antikonvulsivum) und Aufrechterhaltung sowie Unterstützung der Atmung und des Herz-Kreislauf-Systems ergriffen werden. Bei Bedarf bzw. entsprechender Indikation kann versucht werden, das Arzneimittel durch eine Magenspülung oder eine Dialyse schneller zu eliminieren. Eine Behandlung mit Aktivkohle kann innerhalb von einer Stunde nach der Einnahme einer potenziell toxischen Menge von Vorteil und eine Korrektur der Serumelektrolyte erforderlich sein. Um die Eliminierung von Pseudoephedrin zu beschleunigen, kann die Dialyse oder Säurediurese eingesetzt werden. Es kann notwendig sein, die Blase zu katheterisieren.

Diphenhydramin:

Nach einer Überdosierung bei Erwachsenen wurden moderate Symptome mit einer Einnahme von mehr als 300-500 mg und schwere Symptome mit einer Dosis von mehr als 1 g Diphenhydramin assoziiert.

Kleine Kinder können empfindlicher auf die Auswirkungen einer Überdosierung reagieren.

Leichte bis mittelschwere Symptome einer Überdosierung können Schläfrigkeit, Hyperpyrexie, anticholinerge Wirkungen (Mydriasis, Mundtrockenheit und Flush), Tachykardie, Bluthochdruck, Übelkeit und Erbrechen sein. Unruhe, Verwirrtheit und Halluzinationen können bei mäßiger Vergiftung auftreten. Bei höheren Dosen, insbesondere bei Kindern, sind Schlaflosigkeit, Nervosität, Zittern und epileptische Krämpfe die Symptome einer Reizung des ZNS.

Schwere Symptome können Delirium, Psychose, Krampfanfälle, Koma, Hypotonie, QRS-Verbreiterung/QT-Intervall-Verlängerung und ventrikuläre Rhythmusstörungen, einschließlich Torsade de Pointe, sein, werden aber im Allgemeinen nur bei Erwachsenen nach hohen Einnahmedosen berichtet. Selten können bei Patienten mit langanhaltender Erregung, Koma oder Krampfanfälle, Rhabdomyolyse und Nierenversagen auftreten. Der Tod kann durch Atemstillstand oder Kreislaufzusammenbruch verursacht werden.

Maßnahmen

Die Behandlung einer Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Induziertes Erbrechen und Maßnahmen zur Förderung der schnellen Magenentleerung (z.B. Magenspülung) sowie im Falle einer akuten Vergiftung die Gabe von Aktivkohle können sinnvoll sein. Die intravenöse Gabe von Physostigmin kann zur Antagonisierung schwerer anticholinerger Symptome wirksam sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Husten- und Erkältungsmittel, Analgetika-haltige Mittel gegen Erkältungskrankheiten

ATC-Code: R05XA01

Paracetamol:

Paracetamol ist ein Analgetikum und Antipyretikum, das hilft, Kopf-, Glieder- und Halsschmerzen sowie Fieber zu lindern. Es wird angenommen, dass die therapeutischen Wirkungen von Paracetamol mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese als Folge der Hemmung der Cyclooxygenase zusammenhängen. Es gibt Hinweise darauf, dass es ein wirksamerer Inhibitor der zentralen im Gegensatz zur peripheren Cyclooxygenase ist. Paracetamol hat nur geringe entzündungshemmende Eigenschaften. Die fiebersenkende Wirkung von Paracetamol scheint sich von einer direkten Wirkung auf die hypothalamischen Wärmeregulierungszentren abzuleiten, die eine periphere Vasodilatation und damit einen Wärmeverlust bewirkt.

Pseudoephedrin:

Pseudoephedrin ist direkt und indirekt sympathomimetisch aktiv und ist ein oral wirksames Dekongestivum für die oberen Atemwege, das bei verstopfter Nase eingesetzt wird. Tachykardie und Erhöhung des systolischen Blutdrucks sowie die Stimulation des zentralen Nervensystems werden durch Pseudoephedrin weniger stark hervorgerufen als durch Ephedrin.

Diphenhydramin:

Diphenhydramin ist ein Antihistaminikum, das mit Histamin um Rezeptoren an Effektorzellen konkurriert. Es wird bei laufender Nase und Niesen angewendet und ist für die Anwendung in der Nacht geeignet, da Diphenhydramin Schläfrigkeit verursacht. Der Wirkstoff hat auch krampflösende, antitussive, antiemetische, sedative und sekretolytische Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Paracetamol:

Resorption

Paracetamol wird schnell aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen, wobei die Plasmaspitzenkonzentrationen etwa 30 bis 90 Minuten nach der oralen Verabreichung auftreten.

Verteilung

Paracetamol ist nach oraler Anwendung nur unvollständig für den systemischen Kreislauf verfügbar, da ein variabler Anteil durch den First-Pass-Metabolismus verloren geht. Die orale Bioverfügbarkeit bei Erwachsenen scheint von der Menge an angewendetem Paracetamol abhängig zu sein, die von 63 % nach einer Dosis von 500 mg auf fast 90 % nach 1 oder 2 g steigt. Die Wirkungen sind innerhalb von 30 Minuten wahrnehmbar und dauern zwischen 4 und 8 Stunden an. Weniger als 50 % sind proteingebunden. Der Wirkstoff wird in der Leber weitgehend zu inaktiven Konjugaten von Glucuron- und Sulfonsäuren (sättigbar) und zu einem hepatotoxischen Zwischenmetaboliten (erste Ordnung) durch P450 mixed function Oxidase metabolisiert. Das Zwischenprodukt wird durch Glutathion entgiftet (sättigbar). Weniger als 4 % werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Halbwertszeit des Wirkstoffs liegt in der Regel im Bereich von 2,75 - 3,25 Stunden, wobei diese bei chronischen Lebererkrankungen leicht erhöht oder bei akuter Paracetamolvergiftung verlängert sein kann.

Es gibt Hinweise darauf, dass sich bei gebrechlichen, immobilen, älteren Probanden im Vergleich zu gesunden jungen Menschen die Halbwertszeit des Serums deutlich verlängert und die Clearance von Paracetamol sich verringert. Beobachtete Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern zwischen gesunden jungen und gesunden älteren Probanden werden jedoch nicht als klinisch relevant angesehen.

Pseudoephedrin:

Resorption

Pseudoephedrin wird nach oraler Verabreichung schnell und vollständig aufgenommen. Nach der Verabreichung einer oralen Dosis von 60 mg an gesunde Erwachsene wurde etwa 2 Stunden nach der Verabreichung eine maximale Plasmakonzentration von 180 ng/ml erreicht.

Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 5,5 Stunden. Die Ausscheidung über die Harnwege ist beschleunigt und die Halbwertszeit demzufolge verkürzt, wenn der Urin angesäuert ist. Im Umkehrschluss wird die Elimination im Harn reduziert und die Halbwertszeit erhöht, wenn der Urin-pH-Wert steigt. Pseudoephedrin wird in der Leber durch N-Demethylierung teilweise zu einem aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Die Ausscheidung von Pseudoephedrin und seinem Metaboliten erfolgt hauptsächlich im Urin.

Diphenhydramin:

Resorption

Diphenhydramin wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Spitzenwerte im Serum werden zwischen 2 und 2,5 Stunden nach einer oralen Dosis erreicht. Die Dauer der Aktivität liegt zwischen 4 und 8 Stunden.

Verteilung

Der Wirkstoff ist im ganzen Körper, einschließlich des ZNS, verteilt, und etwa 78 % sind an Plasmaproteine gebunden. Schätzungen zum Verteilungsvolumen liegen im Bereich von 3,3 - 6,8 l/kg.

Elimination

Diphenhydramin hat einen umfangreichen First-Pass-Stoffwechsel, zwei aufeinanderfolgende N-Demethylierungen, und das resultierende Amin wird anschließend zu einer Carbonsäure oxidiert. Die Werte für die Plasma-Clearance liegen im Bereich von 600 – 1300 ml/min und die terminale Halbwertszeit liegt im Bereich von 3,4 - 9,3 Stunden. Es wird wenig unveränderter Wirkstoff über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, soweit für jeden Wirkstoff verfügbar, zeigen keine besondere Gefährdung des Menschen auf Grundlage konventioneller Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und karzinogenem Potential. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Paracetamol, Pseudoephedrin und Diphenhydramin in Kombination vor.

Paracetamol:

In-vitro- und *In-vivo*-Mutagenitätstests von Paracetamol sind begrenzt und zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Sie reichen nicht aus, um festzustellen, ob Paracetamol ein mutagenes Risiko für den Menschen darstellt. Es gibt begrenzte Belege für die Karzinogenität von Paracetamol bei Versuchstieren. Leberzelltumore können bei Ratten nach chronischer Fütterung mit 500 mg/kg/Tag Paracetamol nachgewiesen werden. Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Pseudoephedrin:

Reprotoxizitätsstudien an Mäusen und Ratten mit Pseudoephedrinhydrochlorid (~15 mg/kg) ergaben keine Hinweise auf mütterliche oder fetale Toxizität oder Teratogenität. In einer maternal toxischen Dosis induzierte Pseudoephedrinhydrochlorid bei Ratten Fetotoxizität (reduziertes fetales Gewicht und verzögerte Ossifikation). Fertilitätsstudien oder peri-postnatale Studien wurden für Pseudoephedrinhydrochlorid nicht durchgeführt.

Diphenhydramin:

In elektrophysiologischen *In-Vitro*-Studien blockierte Diphenhydramin, in Konzentrationen, die die therapeutische Dosis um das 40-fache überstiegen, den schnellen verzögert gleichrichtenden Kaliumkanal und verlängerte die Aktionspotentialdauer. Diphenhydramin besitzt möglicherweise das Potential in Gegenwart zusätzlich beitragender Faktoren Arrhythmien hervorzurufen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.9).

Das mutagene Potenzial von Diphenhydramin wurde in *In-vitro*-Untersuchungen untersucht. Die Tests zeigten keine relevanten mutagenen Wirkungen. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen lieferten keine Hinweise auf ein tumorigenes Potenzial.

Embryotoxische Effekte wurden bei Kaninchen und Mäusen bei Tagesdosen von mehr als 15 – 50 mg/kg Körpergewicht beobachtet, jedoch gab es keine Hinweise auf teratogene Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelbe Tablette für den Tag:

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Copovidon

hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose

Talkum (E553b)

Triacetin (E1518)

Muscovit, beschichtet mit Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Blaue Tablette für die Nacht:

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Copovidon
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Talkum (E553b)
Triacetin (E1518)
Muscovit, beschichtet mit Titandioxid (E171))
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit 12 Tabletten für den Tag und 4 Tabletten für die Nacht, bestehend aus einem transparenten Blister aus Polyvinylchlorid (PVC) / Aclar (Polychlortrifluorethylen (PCTFE))-Folie und Aluminiumfolie, verpackt in Faltschachteln.

Packungsgrößen: 16 Filmtabletten (12 Tabletten für den Tag und 4 Tabletten für die Nacht in der Blisterpackung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

WICK Pharma
Zweigniederlassung der Procter & Gamble GmbH
D-65823 Schwalbach am Taunus

Gesundheitsbezogene Informationen:

Tel.: 06196/89-3340

Fax: 06196/89-5043

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

99005.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Januar 2019

Verlängerung der Zulassung: 06 Januar 2023

10. STAND DER INFORMATION

10.2025

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig