1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

dolomo TN

Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine weiße Tag-Tablette enthält:

250 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.), 250 mg Paracetamol, 50 mg Coffein

Eine blaue Nacht-Tablette enthält:

250 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.), 250 mg Paracetamol, 30 mg Codeinphosphat-Hemihydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

dolomo TN wird angewendet bei Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen.

Codein ist indiziert für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z. B. Paracetamol oder Ibuprofen (allein) nicht gelindert werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert (in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis). Bezogen auf den Paracetamol-Anteil der fixen Kombination dürfen 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis nicht überschritten werden.

Bezogen auf den Codein-Anteil in den blauen Nacht-Tabletten ergibt sich daraus eine maximale Tagesdosis von 90 mg Codeinphosphat-Hemihydrat (entsprechend 3 Nacht-Tabletten).

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten.

Tag-Tabletten

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre nehmen jeweils am Tag 1 – 2 weiße Tag-Tabletten ein, wenn erforderlich bis zu 3-mal täglich. In der Regel im Abstand von 6 bis 8 Stunden.

Siehe Tabelle 1

Nacht-Tabletten

Für die Nacht nehmen Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre 1 – 2 blaue Nacht-Tabletten, die am besten 20 – 30 Minuten vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Eine nochmalige Einnahme von einer Tablette während der Nacht ist zulässig.

Siehe Tabelle 2

Tabelle 1

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der Tabletten	maximale Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
ab 43 kg Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene	1 – 2 Tabletten (entsprechend 250 – 500 mg Acetylsalicylsäure, 250 – 500 mg Paracetamol und 50 – 100 mg Coffein)	3 – 6 Tabletten (entsprechend 750 – 1500 mg Acetylsalicylsäure, 750 – 1500 mg Paracetamol und 150 – 300 mg Coffein)

Tabelle 2

Körpergewicht Alter	Einzeldosis in Anzahl der Tabletten	maximale Tagesdosis in Anzahl der Tabletten
ab 43 kg Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene	1 – 2 Tabletten (entsprechend 250 – 500 mg Acetylsalicylsäure, 250 – 500 mg Paracetamol und 30 – 60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)	3 Tabletten (entsprechend 750 mg Acetylsalicylsäure, 750 mg Paracetamol und 90 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)

Kinder im Alter von unter 12 Jahren:
Codein darf bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren wegen des Risikos einer Opioidvergiftung aufgrund der variablen und unvorhersehbaren Verstoffwechselung von Codein zu Morphin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen, gegebenenfalls kann man sie auch zuvor in Wasser zerfallen lassen und nach der Einnahme genügend Flüssigkeit nachtrinken.

Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu verzögertem Wirkungseintritt führen.

Die letzte Einnahme der weißen Tag-Tabletten sollte nicht nach dem späten Nachmittag erfolgen, um eine schlafstörende Wirkung des Coffeins zu vermeiden.

Zwischen der Einnahme der blauen Nacht-Tabletten und dem morgendlichen Aufstehen sollte eine ausreichend lange Zeitspanne vergehen, so dass die dämpfende Wirkung des Codeins abklingen kann.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit blauen **dolomo TN** Nacht-Tabletten sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Codein nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

Die maximale Behandlungsdauer sollte auf drei Tage begrenzt sein. Wenn keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte den Patienten/Betreuungspersonen dazu geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.

dolomo TN sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz:
Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

Schwere Niereninsuffizienz:
Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Ältere Patienten:
Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von **dolomo TN**,
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde,
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR's bedingt waren,
- aktive oder in der Vorgeschichte bekannte Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre / Hämorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen,
- krankhaft erhöhte Blutungsneigung,
- Leber- und Nierenversagen,
- schwere nicht eingestellte Herzinsuffizienz,
- Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche,

– während des dritten Trimesters der Schwangerschaft,
– Kinder unter 12 Jahren.

Die blauen Nacht-Tabletten dürfen aufgrund des Codein-Anteils zusätzlich nicht angewendet werden bei

– Ateminsuffizienz,
– Atemdepression,
– Pneumonie,
– akutem Asthmaanfall,
– Koma,
– nahender Geburt,
– drohender Frühgeburt,
– Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
– allen Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre), die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms unterziehen müssen, aufgrund eines erhöhten Risikos zur Ausbildung von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4),
– Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit

– Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
– Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen,
– eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
– Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: Vor Behandlungsbeginn ist der Arzt bzw. der Apotheker zu befragen. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.
– anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen): Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.
– Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen),
– Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen),
– Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen
Seltene Fälle von akuter myokardialer Ischämie mit oder ohne Myokardinfarkt im Rahmen einer Überempfindlichkeitsreaktion (Kounis-Syndrom) wurden bei Patienten unter Acetylsalicylsäure-Therapie berichtet. Bei bestätigtem Auftreten eines Kounis-Syndroms aufgrund von Acetylsalicylsäure ist die Behandlung mit **dolomo TN** sofort abzubrechen.

Gastrointestinale Wirkungen:

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden.

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, berichtet worden.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikoide, Antikoagulanzien wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Bei Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine Behandlung mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Arzneimittel kein Paracetamol oder Codein enthalten.

Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls sind erforderlich bei

– hepatozellulärer Insuffizienz,
– chronischem Alkoholmissbrauch,
– Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit),
– schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) und Dialysepatienten.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von **dolomo TN** muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosis kann zu schweren Leberschäden führen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei Patienten, die bereits zu geringer Harnausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

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

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

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden.

Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. In solchen Fällen darf ohne eine ärztliche Beratung keine weitere Einnahme des Schmerzmittels erfolgen.

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mit Schmerzmitteln vom Typ der Antiphlogistika/Antipyretika, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Absetzungssymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von

Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die blauen Nacht-Tabletten sollten aufgrund des Codein-Anteils zusätzlich nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck,
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte dieses Arzneimittel nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

CYP2D6-Metabolismus

Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu Morphin, seinem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wenn bei einem Patienten ein Mangel an diesem Enzym besteht oder er dieses gar nicht besitzt, wird eine adäquate analgetische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 % der kaukasischen Bevölkerung diesen Mangel aufweisen. Wenn der Patient jedoch ein extensiver oder ultraschneller Metabolisierer ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass er selbst bei üblicherweise verschriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickelt. Diese Patienten wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was höhere als die zu erwartenden Morphin – Plasmaspiegel zur Folge hat.

Allgemeine Symptome einer Opioidvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen kann dies auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression beinhalten, was lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen tödlich sein kann.

Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind im Folgenden zusammengefasst:

Bevölkerungsgruppe	Prävalenz %
Afrikaner/Äthiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % bis 6,5 %
Asiaten	1,2 % bis 2 %
Kaukasier	3,6 % bis 6,5 %
Griechen	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

Daher sollte zu Beginn der Behandlung die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Atemfunktionsstörungen (Gefahr des Lungenödems).

Postoperative Anwendung bei Kindern

Es gibt Berichte in der veröffentlichten Literatur, dass Codein, das postoperativ bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe angewendet wurde, zu seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, geführt hat (siehe auch Abschnitt 4.3). Alle Kinder erhielten Dosen von Codein, die innerhalb des angemessenen Dosierungsbereichs lagen; es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Kinder entweder ultraschnelle oder extensive Metabolisierer bezüglich ihrer Fähigkeit zur Metabolisierung von Codein zu Morphin waren.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich durch neuromuskuläre Störungen, schwere Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungeninfektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe. Diese Faktoren können die Symptome einer Morphinvergiftung verschlimmern.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie **dolomo TN** (blaue Nacht-Tablette) können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von blauen **dolomo TN** Nacht-Tabletten kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von blauen **dolomo TN** Nacht-Tabletten kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit blauen **dolomo TN** Nacht-Tabletten und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Codein-haltige Arzneimittel dürfen nur nach ärztlicher Verschreibung und unter ständiger ärztlicher Kontrolle eingenommen werden. Eine Weitergabe der für den persönlichen Gebrauch verschrieben Arzneimittel an Dritte ist nicht zu verantworten.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Codein kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphincter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher müssen Codein-haltige Arzneimittel bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung von Patienten mit Zustand nach Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Spincter Oddi können herzinfarktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle nach Erhöhung der Codeindosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder Überprüfung der Behandlung kann erforderlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure:

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulantien (z. B. Cumarin, Heparin, Warfarin): Erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung),
- Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel) oder nichtsteroidale Antiphlogistika/Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und orale Glukokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulzera und Blutungen,
- Digoxin,
- Antidiabetika: Der Blutzuckerspiegel kann sinken,
- Methotrexat,
- Valproinsäure.

Abschwächung der Wirkung:

- Diuretika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr),
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr),
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

Paracetamol:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. Phenobarbital, Pheny-

toin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden.

Gleiches gilt für potentiell hepatotoxische Substanzen sowie für Alkoholmissbrauch.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol beschleunigt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT oder Retrovir) wird die Neigung zur Neutropenie verstärkt.

Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamol-Dosis verringert werden.

Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, insbesondere von Warfarin. Eine Langzeitanwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, sollte daher nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

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).

Auswirkungen auf Laborwerte:

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

Coffein (in der weißen **dolomo TN** Tag-Tablette):

- wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen von Substanzen wie Barbiturate, Antihistaminika etc.,
- wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von Sympathikomimetika, Thyroxin etc.,
- kann die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika steigern,
- setzt die Ausscheidung von Theophyllin herab,
- erhöht das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen vom Typ des Ephedrin
- orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber, Barbiturate und Rauchen beschleunigen ihn,
- Gyrasehemmer des Chinoloncarbonsäure-Typs können die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

Codein (in der blauen **dolomo TN** Nacht-Tablette):

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin) sowie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin) und Antihypertonika, aber auch anderer Analgetika sowie Alkohol kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von blauen **dolomo TN** Nacht-Tabletten mit Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol ist bei Behandlung mit diesem Arzneimittel zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (über additive Wirkung der Einzelkomponenten).

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern wie zum Beispiel Tranylcypromin kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Dieses Arzneimittel sollte daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten wie z. B. Buprenorphin, Pentacozin ist eine Wirkungsabschwächung möglich.
Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Acetylsalicylsäure:

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Acetylsalicylsäure nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
  - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann.
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann,
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Paracetamol:

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol nicht über einen längeren Zeitraum, in höheren Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Coffein (in der weißen Tag-Tablette):

Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden. Tierexperimentelle Studien haben für sehr hohe Dosen an Coffein eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Codein (in der blauen Nacht-Tablette):

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildung des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein, vor.

Die blauen Nacht-Tabletten dürfen daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate, nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung der blauen Nacht-Tabletten kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und dies beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioid-Abhängigkeit des Feten entwickeln.

Berichte über Entzugssymptome bei Neugeboren nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit

Acetylsalicylsäure und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestillt werden.

Paracetamol und Coffein gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol sind bisher nicht bekannt geworden.

Bei kurzfristiger Anwendung der weißen Tag-Tablette in der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestillt werden.

Codein (in der blauen Nacht-Tablette) darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit Morphin in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein und es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen und in sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Bei Anwendung der weißen Tag-Tabletten ist kein negativer Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten.

Das in den blauen Nacht-Tabletten enthaltene Codein kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern, so dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen sowie zum Ausüben gefahrvoller Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bedingt durch den Acetylsalicylsäure-Anteil in **dolomo TN:**

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:
– Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen

Selten:
– Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können
– Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten; Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, das Arzneimittel abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Sehr selten:
– Erhöhung der Leberwerte

Erkrankungen des Zentral-Nervensystems

– Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen des Blutes

– Blutungen wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit; Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.

Selten bis sehr selten:
– schwerwiegende Blutungen wie z. B. intrazerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:
– Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen

Selten:
– Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem bei Asthmatikern, eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödeme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:
– schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema exsudativum multiforme)

Herzerkrankungen

Nicht bekannt:
– Kounis-Syndrom (akute myokardiale Ischämie mit oder ohne Myokardinfarkt, infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion) (siehe Abschnitt 4.4).

Bedingt durch den Paracetamol-Anteil in **dolomo TN:**

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:
– Anstieg der leberspezifischen Laborwerte (Lebertransaminasen)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:
– Überempfindlichkeitsreaktionen wie Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:
– Fälle von schweren Hautreaktionen

Erkrankungen der Atemwege

Sehr selten:
– Bronchospasmen (Analgetika-Asthma)

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Selten:
– allergische Thrombozytopenie, Leukozytopenie

Sehr selten:
– Agranulozytose, Panzytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt:
– Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

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.

Bedingt durch den Coffein-Anteil in den weißen **dolomo TN** Tag-Tabletten:

Erkrankungen des Zentral-Nervensystems

Nicht bekannt:
– Schlaflosigkeit und innere Unruhe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt:
– Magenbeschwerden

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Nicht bekannt:
– Tachykardie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt:
– Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen

Bedingt durch den Codein-Anteil in den blauen **dolomo TN** Nacht-Tabletten:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:
– Übelkeit, Erbrechen (initial), Obstipation
Gelegentlich:
– Mundtrockenheit
Nicht bekannt:
– Pankreatitis

Erkrankungen des Zentral-Nervensystems

Sehr häufig:
– Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen
Häufig:
– leichte Schläfrigkeit
Gelegentlich:
– Schlafstörungen
Nicht bekannt:
– Schwindel

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von blauen **dolomo TN** Nacht-Tabletten kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Bei höheren Dosen oder besonders empfindlichen Patienten können dosisabhängig die visuomotorische Koordination und die Sehleistung verschlechtert sein. Ebenfalls können Atemdepression und Euphorie auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:
– Pruritus, Hautrötungen, allergische Exantheme, Urtikaria
Selten:
– schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege

Gelegentlich:
– Kurzatmigkeit
Sehr selten:
– Lungenödem (bei hohen Dosen, insbesondere bei vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Häufig:
– Bei der Einnahme hoher Dosen kommt es zu Blutdruckabfall, Synkopen

Erkrankungen des Ohres und des Innenohres

Gelegentlich:
– Tinnitus

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt:
– Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Sonstige Erkrankungen

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskelspannungszustand (Muskeltonus) der unwillkürlichen Muskeln (glatten Muskulatur), z. B. Darmmuskulatur, Harnblasenmuskulatur, erhöhen.

In Einzelfällen wurde Gewichtszunahme beschrieben.

Hinweis:
Der Patient ist anzuhalten, bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch die fixe Kombination Umfang und Art der Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen verstärkt oder im Spektrum erweitert werden.

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von **dolomo TN** können Symptome einer Intoxikation auftreten, die den Symptomen einer Intoxikation mit den Einzelsubstanzen entsprechen.

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, Glutathion-Mangel (z. B. durch chronischen Alkoholmissbrauch, chronische Fehlernährung oder Grunderkrankung), früherer Drogenabhängigkeit und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Symptome der Intoxikation:

Acetylsalicylsäure:

Mäßige Intoxikation:
Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung rückläufig sein.

Schwere Intoxikation:
Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie

Paracetamol:

In der Regel treten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Unterleibsschmerzen innerhalb von 24 Stunden auf. Nachfolgend kann es zu einem symptomfreien Intervall kommen.

Es gibt Berichte zu Hypokaliämie bei Paracetamol-Überdosierung.

Eine Überdosierung mit mehr als 6 g Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit mehr als 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt in der Regel zu Leberzellnekrosen.

Coffein:

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Es können zentralnervöse Symptome wie Krampfanfälle und Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardie, Myokardschäden) auftreten.

Codein:

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression, die in seltenen Fällen tödlich ausgehen kann.

Weiterhin können Somnolenz bis zu Stupor und Koma sowie Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhalten, mitunter auch Bradykardie und Blutdruckabfall auftreten. Gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, Krämpfe auf.

Diese Symptome können durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln verstärkt werden.

Codein kann, insbesondere bei Einzeldosen über 60 mg, den Muskeltonus der glatten Muskulatur erhöhen.

Es wurde über Fälle von Gehörlosigkeit nach Langzeitanwendung von Codein-Paracetamol berichtet.

Therapie von Intoxikationen:

Notfallbehandlung:
– Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle, Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts,
– Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes,
– forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert zwischen 7,5–8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene) bzw. > 300 mg/l (2,2 mmol/l) (Kinder),
– Hämodialyse bei schwerer Intoxikation,
– Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten,
– weitere symptomatische Behandlung.

Für die Behandlung einer Intoxikation mit **dolomo TN** stehen als Antidote für Paracetamol SH-Gruppen-Donatoren (wie z. B. N-Acetylcystein) zur Verfügung, die intravenös verabreicht werden müssen.

Durch Hämodialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol gesenkt werden.

Eine Aufhebung der Codein-Wirkung bei manifester Atemdepression ist durch Opiat-Antagonisten, wie z. B. Naloxon, möglich.

Zentrale Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden; eine supraventrikuläre Tachykardie kann mit β-Rezeptor-Blockern, wie Propanolol, intravenös beherrscht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetisches Kombinationspräparat, ATC-Code: N02AA59

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclo-Oxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,5 und 1,0 g wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur, wie z. B. bei Erkältung oder Grippe, zur Temperatursenkung und zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen.

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans angewendet. Dafür werden generell hohe Dosierungen von 4 bis 8 g pro Tag auf mehrere Einzeldosen verteilt benutzt.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A_2 in den Thrombozyten blockiert. Dafür werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 100 mg täglich eingesetzt.

Paracetamol ist eine analgetisch und antipyretisch, jedoch sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt.

Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der zentralen als der peripheren Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Ferner kommt es zu einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Coffein hebt beim Menschen kurzfristige Ermüdungserscheinungen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

Coffein wirkt nach Gabe therapeutischer Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren. Dadurch wird die hemmende Wirkung von Adenosin auf das ZNS vermindert.

Codein ist ein zentral wirksames schwaches Analgetikum. Codein entfaltet seine Wirkung über μ-Opioidrezeptoren, obwohl Codein eine schwache Affinität zu diesen Rezeptoren aufweist, und seine analgetische Wirkung beruht auf der Umwandlung zu Morphin. Codein hat sich, insbesondere in der Kombination mit anderen Analgetika wie z. B. Paracetamol, bei akuten nozizeptiven Schmerzen als wirkungsvoll erwiesen. Die Kombination von Paracetamol und Codein ist in klinischen Studien mit unterschiedlichen Analgetika und Placebo verglichen worden. Die fixe Kombination war Placebo in allen Fällen statistisch signifikant überlegen. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass die analgetische Wirksamkeit der Kombination auch bei einer Steigerung der Dosis der einzelnen Arzneistoffe der analgetischen Wirksamkeit der Einzelstoffe unter der Voraussetzung vertretbarer Risiken überlegen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure:

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Während und nach der Resorption wird Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach 10–20 Minuten bzw. 0,3–2 Stunden erreicht.

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Elimination

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertzeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 bis 3 Stunden, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 Stunden beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

Paracetamol:

Resorption

Paracetamol wird nach oraler Gabe rasch (0,5–1,5 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen) und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Die Metabolisierung erfolgt überwiegend in der Leber durch direkte Konjugation mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über das Cytochrom-P450-System (hauptsächlich CYP2E1) mit Bildung des toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinomin, der normalerweise gebunden und ausgeschieden wird, dessen Konzentration jedoch im Falle einer massiven Intoxikation stark erhöht ist.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt renal. 90 % der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 %) und Sulfatkonjugate (20 bis 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierung sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4 bis 6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Coffein:

Resorption

Nach oraler Gabe wird Coffein rasch und nahezu vollständig resorbiert ($t_{1/2}$ = 2–13 Minuten) und ist praktisch vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme von 5 mg/kg wurde die C_{max} innerhalb 30–40 Minuten erreicht.
Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 und 40 % und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52–1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, wobei intra- und interindividuelle Schwankungen zu Werten von bis zu 9 oder 10 Stunden geführt haben.

Die Hauptmetabolite sind 1-Methylharnsäure (12–38 %), 1-Methylxanthin (8–19 %) und 5-Acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %).

Elimination

Coffein und seine Metabolite werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn, gesammelt über 48 Stunden, fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, wovon nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein war. Die Faeces enthielten nur 2–5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit wurde 1,7-Dimethylharnsäure identifiziert, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Fixe Kombination von Paracetamol und Coffein:

Aufgrund der relativen analgetischen Wirkungsstärke der fixen Kombination von Paracetamol und Coffein (1,3 bis 1,7) verglichen mit der gleichen Menge Paracetamol (= 1) ist eine entsprechende Einsparung an analgetischer Wirksubstanz möglich. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein um 19–45 % (Mittelwerte verschiedener Studien) verkürzt.

Codein:

Resorption

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer Stunde erreicht wird.

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber (große interindividuelle Unterschiede).

Hauptmetaboliten sind Morphin, Norcodein sowie Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von 3–5 Stunden verlängert sich bei Niereninsuffizienz auf 9–18 Stunden und ist auch im Alter verlängert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, etwa 10 % Codein werden unverändert ausgeschieden.

Codein durchdringt die Plazentaschranke und geht in den fetalen Kreislauf über.
In der Muttermilch werden nach hohen Codeindosen pharmakologisch relevante Konzentrationen erreicht.

Fixe Kombination von Paracetamol und Codein:

Paracetamol und Codein zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, etwa gleiche Wirkdauer, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Acetylsalicylsäure:

In tierexperimentellen Untersuchungen traten neben den bereits in Abschnitt 4.8 beschriebenen Effekten Nierenschäden nach Verabreichung hoher Acetylsalicylsäuredosen auf.

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich *in vitro* und *in vivo* bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Gleiches gilt für Untersuchungen zur Kanzerogenität.

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt (z. B. kardiale Missbildungen, skelettale Missbildungen und Bauchwanddefekte). Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

Paracetamol:

Im Tierversuch zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderung an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet.

Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationsymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes gentoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nichttoxischen Dosisbereich.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorerzeugende Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol passiert die Plazenta.

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

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

Coffein:

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Die tödlichen Coffein-Dosen liegen zwischen 3 und 10 g.

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, *in vitro* ein chromosomenbrechendes Potential. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet jedoch darauf hin, dass *in vivo* keine mutagenen Wirkungen zu erwarten sind.

Aus Langzeitstudien an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Coffein.

Codein:

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Codein ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Codein.

Aus Tierversuchen liegen Hinweise auf ein teratogenes Potential vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Maisstärke, Hypromellose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Polydimethylsiloxan, Polysorbat 80, Sorbinsäure (Ph. Eur.).

Die blauen Nacht-Tabletten enthalten zusätzlich: Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC-Aclar-PVC/Aluminium-Folie) in Faltschachteln.

10 Tabletten (6 weiße Tag-Tabletten und 4 blaue Nacht-Tabletten)
18 Tabletten (12 weiße Tag-Tabletten und 6 blaue Nacht-Tabletten)
27 Tabletten (18 weiße Tag-Tabletten und 9 blaue Nacht-Tabletten)
36 Tabletten (24 weiße Tag-Tabletten und 12 blaue Nacht-Tabletten)
Bündelpackung mit 180 Tabletten (120 weiße Tag-Tabletten und 60 blaue Nacht-Tabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr. 17
81925 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

5084.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 02.05.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 28.09.2010

10. STAND DER INFORMATION

09/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt