

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dolviran® N 500 mg/30 mg Tabletten
 Zur Anwendung bei Erwachsenen
 Wirkstoffe: Acetylsalicylsäure und
 Codeinphosphat-Hemihydrat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält:
 500 mg Acetylsalicylsäure
 30 mg Codeinphosphat-Hemihydrat
 (Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1)

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dolviran N ist indiziert für Erwachsene zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dolviran N sollte in der niedrigsten wirksamen Dosierung und für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden. Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:
 1–2 Tabletten

Alter	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
Erwachsene	1–2 Tabletten (entsprechend 500–1000 mg Acetylsalicylsäure, 30–60 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)	6 Tabletten (entsprechend 3000 mg Acetylsalicylsäure, 180 mg Codeinphosphat-Hemihydrat)

Diese Dosierung kann bis zu dreimal am Tag in Abständen von mindestens 6 Stunden eingenommen werden. Die maximale tägliche Dosis von Codein darf 240 mg nicht überschreiten.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Tabletten mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einnehmen. Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Die maximale Anwendungsdauer sollte auf 3 Tage begrenzt sein. Wenn keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte den Patienten/Betreuungspersonen dazu geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz
 Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie bei Dialysepatienten ist eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure, Codein oder einen der sonstigen Bestandteile von Dolviran N;
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen

oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde;

- bei Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind;
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR's bedingt waren;
- aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren/Haemorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen;
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung;
- Leber- und Nierenversagen;
- schwerer Herzinsuffizienz;
- Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche;
- während des dritten Trimesters der Schwangerschaft;
- bei Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- Ateminsuffizienz;
- Atemdepression;
- Pneumonie;
- akutem Asthmaanfall;
- Koma;
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 %

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe;
- Allergien (z.B. Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen;
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion;
- Magen-Darm-Störungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn); diese Erkrankungen könnten sich verschlimmern.

Vor Operationen (auch bei kleinen Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen):

Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.

Dolviran N sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Störungen des Atemzentrums (z.B. bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck) und der Atemfunktion,
- Gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- Chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte Dolviran N nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Bei chronischer Verstopfung ist eine Langzeitbehandlung zu vermeiden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Bei Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese ist vor Behandlungsbeginn der Arzt bzw. der Apotheker zu befragen. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass einige NSAR's (besonders bei Langzeitanwendungen und Anwendung höherer Dosen) das Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall) geringfügig erhöhen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um dieses Risiko für Acetylsalicylsäure bei einer Dosierung von max. 1500 mg Acetylsalicylsäure Tagesgesamt-dosis auszuschließen.

Gastrointestinale Wirkungen

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

Während der Behandlung mit allen NSAR's 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 Patienten treten Nebenwirkungen vermehrt auf, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer früheren gastrointestinalen Erkrankung, speziell ältere Menschen, sollen jedes unübliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (besonders gastrointestinale Blutungen) berichten, vor allem zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko einer Gastrototoxizität oder Blutung erhöhen können, wie z.B. orale Kortikoide, Antikoagulanzen wie z.B. Warfarin, selektive Serotonin-Aufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen und Geschwüren soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR's, für Patienten mit Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwüren in der Vorgeschichte, insbesondere wenn diese in Verbindung mit Haemorrhagie und Perforation auftreten (siehe Kapitel 4.3. Gegenanzeigen) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden.

Eine Behandlung mit NSAR's in Kombination mit Arzneimitteln, die den Gastrointestinaltrakt schützen (z.B. Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Ebenso gilt dies für Patienten, die darauf angewiesen sind, gleichzeitig Acetylsalicylsäure (in niedrigen Dosen, z.B. zur Herzinfarkt-Prophylaxe) oder andere Arzneimittel einzunehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Kapitel 4.5 Wechselwirkungen).

Hautreaktionen

Sehr selten wurde im Zusammenhang mit einer Behandlung mit NSAR's von starken Hautreaktionen, zum Teil mit tödlichem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrose (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Kapitel 4.8 Nebenwirkungen).

Es scheint zu Beginn der Behandlung ein höheres Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen zu bestehen. Das Auftreten der Hautreaktion fällt in der Mehrzahl der Fälle in den ersten Monat der Behandlung. Acetylsalicylsäure sollte bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeit (z.B. Hautausschläge, Schleimhautläsionen) abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme führen und damit wiederum eine Fortdauer der Kopfschmerzen bewirken können. Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdig-

keit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Die Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert eingenommen werden.

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

Nebenwirkungen können durch die Anwendung der geringsten effektiven Dosis über die kürzest mögliche Zeit reduziert werden.

Codein besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hoch dosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei vorher bestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen. Codein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Missbrauch und Abhängigkeit von Codein.

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

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

Kinder und Jugendliche

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 sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Reye-Syndroms sein.

Dolviran N ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- 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. Dolviran N darf

daher erst 2 Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

- Bei gleichzeitiger Einnahme von Dolviran N und anderen zentral dämpfend wirksamen Arzneimitteln wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z.B. Chlorpromazin, Thioridazin, Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z.B. Promethazin, Meclozin) und Antihypertonika, kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.
- Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.
- Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/-antagonisten wie z.B. Buprenorphin, Pentazocin ist eine Wirkungsabschwächung von Dolviran N möglich.
- Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Dolviran N verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.
- Antikoagulanzen; es gibt begrenzte Hinweise auf eine Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung oraler Antikoagulanzen (wie z.B. Warfarin) und damit ein erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung).
- Thrombozytenaggregationshemmer, oder nicht-steriodale Antiphlogistika / Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und orale Glukokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulcera 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).

Wegen des Codein-Anteils der fixen Kombination ist Alkohol bei Behandlung mit Dolviran N zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert.

Darüber hinaus können bei Anwendung von NSAR's durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

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 post-implantärem 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 Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

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

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Codein

Beim Menschen wurde eine Assoziation zwischen Missbildungen 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. Dolviran N darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate nur nach strenger Indikationstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Dolviran N

kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann.

Bei langfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opiodabhängigkeit des Feten entwickeln. Berichte über Entzugssymptome beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor.

Stillzeit

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachhaltige Wirkungen für 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 abgestellt werden.

Codein

Codein darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit 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

Bedingt durch den Codein-Anteil der fixen Kombination kann das Reaktionsvermögen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch so weit verändert werden, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, das Bedienen von Maschinen, sowie das Ausüben gefährlicher Tätigkeiten beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig mehr als 1 von 10 Behandelten	Häufig weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten	Selten Weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten

Sehr selten 1 Fall oder weniger von 10.000 Behandelten einschließlich Einzelfälle	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
---	--

Verdauungstrakt

Sehr häufig: Übelkeit, unter Umständen bis zum Erbrechen (insbesondere zu Therapiebeginn), Obstipation,

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen,

Gelegentlich: Durchfall, Blähungen, Mundtrockenheit,

Selten: Magen-Darmblutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darmgeschwüre, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch, insbesondere bei älteren Patienten. Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Blutbrechen, Blut im Stuhl oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so wird der Patient aufgefordert Dolviran N abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Über eine Verschlimmerung einer Colitis oder eines Morbus Crohn wurde berichtet. Weniger häufig wurde das Auftreten einer Gastritis beobachtet.

Sehr selten: Erhöhungen der Leberwerte wurden beobachtet.

Nervensystem

Häufig: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit,

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

Blut

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 sind auch schwerwiegende Blutungen wie z.B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoaganzien berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Cerebrovaskuläre- und das Herz-Kreislaufsystem betreffende Nebenwirkungen

Epidemiologische Daten und Daten aus klinischen Studien lassen darauf schließen, dass einige NSAR's (besonders bei Langzeitanwendung und Anwendung höherer Dosen) das Risiko arterieller Thrombosen (z.B. Myokard-Infarkt, Schlaganfall) geringfügig erhöhen (siehe Kapitel 4.4 Warnhinweise).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika wurde von Ödembildung, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen

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

Haut

Gelegentlich: Pruritus, urtikarielles Exanthem

Selten: schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose).

Atemwege

Gelegentlich: Kurzatmigkeit

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

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

Bei hohen therapeutischen Dosen und bei Intoxikationen können Synkopen und Blutdruckabfall auftreten; bei Patienten mit vorher bestehenden Lungenfunktionsstörungen muss mit dem Auftreten von Lungenödem gerechnet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit und 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

Mit einer Intoxikation muss bei älteren Personen und vor allem bei Kleinkindern gerechnet werden (therapeutische Überdosierung oder häufige versehentliche Intoxikationen können bei ihnen tödlich wirken).

Die Symptome einer Überdosierung von Dolviran N setzen sich aus den Symptomen der Intoxikationen mit den Einzelsubstanzen zusammen.

AcetylsalicylsäureSymptome:

Mäßige Intoxikation:

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung abgestellt werden.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

Notfallbehandlung:

Sofortige Einweisung in die Fachabteilung des Krankenhauses;

- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle, Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts;
- alkalische Diurese, um einen Urin-pH-Wert zwischen 7,5 und 8 zu erreichen: eine gesteigerte alkalische Diurese muss berücksichtigt werden wenn die Plasmaacetylatkonzentration bei Erwachsene-

nen größer als 500 mg/l (3,6 mmol/l) oder bei Kindern größer als 300 mg/l (2,2 mmol/l) ist;

- Möglichkeit der Hämodialyse bei schwerer Intoxikation;
- Flüssigkeitsverlust muss ersetzt werden;
- Symptomatische Behandlung.

CodeinSymptome

Das Charakteristische einer Überdosierung mit Codein ist die Atemdepression. 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.

Therapie

Als Antidot stehen Opiatantagonisten (z. B. Naloxonhydrochlorid) zur Verfügung. Nach der Verabreichung ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da die Wirkdauer der Opiatantagonisten kürzer ist als die des Codeins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Codein Kombination mit Acetylsalicylsäure

ATC-Code: N02AA66

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure gehört zu der Gruppe der säurebildenden nicht-steriodalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkmechanismus 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 A₂ in den Thrombozyten blockiert. Dafür werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 100 mg täglich eingesetzt.

Codein

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

Kombination mit anderen Analgetika bei akuten nozizeptiven Schmerzen als wirkungsvoll erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Acetylsalicylsäure**

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 10–20 Minuten beziehungsweise 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 Salicylsäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit 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.

Codein

Codein wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa 1 Stunde erreicht wird.

Codein wird vorrangig in der Leber bei großen interindividuellen Unterschieden metabolisiert. Hauptmetaboliten im Plasma sind Morphin, Norcodein sowie die Morphin- und Codeinkonjugate, wobei die Konjugatkonzentrationen wesentlich höher als die der Ausgangssubstanzen liegen.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen renal in Form der Morphin- und Codeinkonjugate; etwa 10% Codein werden unverändert renal ausgeschieden. Die Codein-Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen bei 3 bis 5 Stunden, bei bestehender Niereninsuffizienz verlängert sie sich auf 9 bis 18 Stunden; auch im Alter ist die Elimination von Codein verlangsamt.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen, die eine ausreichende Beurteilung eines von den Risiken der Einzelsubstanzen abweichenden Potentials mutagener, kanzerogener, teratogener und embryotoxischer Wirkungen der fixen Kombination ermöglichen, liegen nicht vor.

Acetylsalicylsäure

In tierexperimentellen Untersuchungen traten neben bereits unter „Nebenwirkungen“ 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 sind bei Nachkommen nach pränataler Exposition beschrieben worden.

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

Cellulosepulver, Maisstärke

Hinweis für Diabetiker

1 Tablette enthält weniger als 0,01 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit
10 [N1] und 20 [N2] Tabletten
Klinikpackung mit 40 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln

Mitvertrieb:
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstr. 1
61352 Bad Homburg
Tel: 06172-888-01
Fax: 06172-888-2740

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 4976.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01. April 2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt