

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Schlafsterne
30 mg Tabletten

Wirkstoff: Doxylaminsuccinat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 30 mg Doxylaminsuccinat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Medikamentös behandlungsbedürftige Ein- und Durchschlafstörungen.

Hinweis:

Nicht alle Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden. Deshalb sollte bei länger anhaltenden Schlafstörungen keine Dauerbehandlung mit Schlafsternen erfolgen, sondern der behandelnde Arzt aufgesucht werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1-2 Tabletten täglich vor dem Schlafengehen.

Bei stärkeren Schlafstörungen können als Höchstdosis 2 Tabletten (entsprechend 60 mg Doxylaminsuccinat) eingenommen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit einem Glas Wasser ca. ½ bis 1 Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen.

Es ist darauf zu achten, daß nach der Einnahme von Schlafsternen für eine ausreichende Schlafdauer gesorgt wird, um eine Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens am folgenden Morgen zu vermeiden.

Bei akuten Schlafstörungen ist die Behandlung möglichst auf Einzelgaben zu beschränken. Um bei chronischen Schlafstörungen die Notwendigkeit einer fortgesetzten Anwendung zu überprüfen, sollte nach zweiwöchiger täglicher Einnahme die Dosis schrittweise reduziert oder abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Schlafsterne dürfen nicht eingenommen werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Doxylamin oder anderen Antihistaminika
- akutem Asthma-Anfall
- Engwinkel-Glaukom
- Phäochromozytom
- Prostata-Hypertrophie mit Restharnbildung
- akuter Vergiftung durch Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmittel sowie Psychopharmaka (Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Lithium)
- Epilepsie
- gleichzeitiger Therapie mit Hemmstoffen der Monoaminoxidase.

Kinder und Jugendliche sollen nicht mit Schlafsternen behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schlafsterne dürfen nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- eingeschränkter Leberfunktion
- kardialer Vorschädigung und Hypertonie
- chronischen Atembeschwerden und Asthma
- gastro-oesophagealem Reflux.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit fokalen kortikalen Hirnschäden und Krampfanfällen in der Anamnese, da bereits durch die Gabe von kleinen Dosen Grand-mal-Anfälle ausgelöst werden können. EEG-Kontrollen werden empfohlen. Eine bestehende Therapie der Krampfanfälle sollte während der Behandlung mit Schlafsternen nicht unterbrochen werden.

Unter der Therapie mit Antihistaminika ist über EKG-Veränderungen, im besonderen über Repolarisationsstörungen, berichtet worden, so daß eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion empfohlen wird. Dies gilt in besonderem Maße für ältere Patienten und Patienten mit

Vorschädigung des Herzens. Besondere Vorsicht ist auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie geboten, da Antihistaminika einen Anstieg des Blutdruckes bewirken können.

Patienten mit Phäochromozytom sollten sorgfältig überwacht werden, da über Katecholamin-Freisetzung aus dem Tumor durch Antihistaminika berichtet wurde.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Schlafsterne nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Hypnotika, Analgetika, Anaesthetika, Antiepileptika) kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkung kommen. Dies gilt insbesondere für gleichzeitigen Alkoholgenuß, wodurch die Wirkungen von Doxylaminsuccinat in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxylamin und Phenytoin wird die Phenytoin-Wirkung abgeschwächt.

Die anticholinerge Wirkung von Doxylaminsuccinat kann durch die gleichzeitige Gabe von anderen Substanzen mit anticholinergen Wirkungen (z. B. Atropin, Biperidin, trizyklische Antidepressiva) in nicht vorhersehbarer Weise verstärkt werden. Durch gleichzeitige Einnahme von Hemmstoffen der Monoaminoxidase kann die anticholinerge Wirkung von Doxylaminsuccinat ebenfalls verstärkt werden. Dies kann sich z. B. durch paralytischen Ileus, Harnretention oder Glaukomanfall äußern. Durch kombinierte Anwendung mit Hemmstoffen der Monoaminoxidase kann es außerdem zu Hypotension und einer verstärkten Depression von ZNS und Atemfunktion kommen, so daß von einer gleichzeitigen Therapie mit beiden Substanzen Abstand zu nehmen ist.

Die Anwendung von Antihypertensiva mit zentralnervöser Wirkkomponente wie Guanabenz, Clonidin, Alpha-Methyldopa zusammen mit Schlafsternen kann zu einer verstärkten Sedierung führen.

Die Wirkung von Neuroleptika kann bei gleichzeitiger Anwendung von Schlafsternen abgeschwächt sein.

Unter einer Therapie mit Schlafsternen oder anderen Antihistaminika können die Symptome einer beginnenden Schädigung des Innenohres, die durch ototoxische Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Salicylate, Diuretika) ausgelöst wurde, abgeschwächt sein.

Das Ergebnis von Hauttests kann unter einer Therapie mit Doxylamin verfälscht sein (falsch negativ).

Zur Behandlung einer Hypotonie sollte Epinephrin bei Patienten, die unter einer Therapie mit Doxylaminsuccinat stehen, nicht angewendet werden, da die Gabe von Epinephrin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit Norepinephrin behandelt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Epidemiologische Studien mit einem Doxylaminsuccinat-haltigen Arzneimittel haben beim Menschen keinen Hinweis auf einen keimschädigenden Effekt von Doxylaminsuccinat erbracht. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf teratogene oder fertilitätsmindernde Effekte von Doxylaminsuccinat schließen. Schlafsterne sollen dennoch während der Schwangerschaft nur nach strenger Abwägung des Nutzens gegen mögliche Risiken für das Kind verordnet werden.

Stillzeit

Da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, soll das Stillen für die Dauer der Behandlung unterbrochen werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten - zumindest während der ersten Phase der Behandlung - ganz unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$),
häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$),
gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$),
selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$),
sehr selten ($< 1/10000$).

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit und der eingenommenen Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Depressionen, Muskelschwäche, Tinnitus.

Ferner besteht die Möglichkeit des Auftretens "paradoxe" Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Spannung, Schlaflosigkeit, Alpträume, Verwirrtheit, Halluzinationen, Zittern. In seltenen Fällen können zerebrale Krampfanfälle auftreten.

Vegetative Begleitwirkungen wie Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendruckes, Obstipation und Miktionsstörungen können auftreten, ebenso Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Appetitverlust oder Appetitzunahme,

epigastrische Schmerzen. Sehr selten kann es zu einem lebensbedrohlichen paralytischen Ileus kommen.

Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Hypotension, Hypertension und Dekompensation einer bestehenden Herzinsuffizienz können auftreten. EKG-Veränderungen wurden beobachtet.

Zu einer Beeinträchtigung der Atemfunktion kann es durch Sekreteindickung, Bronchialobstruktion und Bronchospasmus kommen.

Über allergische Hautreaktionen und Photosensibilität unter der Therapie mit Antihistaminika ist berichtet worden, ferner über Leberfunktionsstörungen (cholestatischer Ikterus) und über Störungen der Körpertemperaturregulierung.

Blutbildveränderungen in Form von Leukopenie, Thrombopenie und hämolytischer Anämie können in Ausnahmefällen unter der Therapie mit Antihistaminika vorkommen, sehr selten wurde über das Auftreten von aplastischer Anämie und Agranulozytose berichtet.

Bei Patienten mit Phäochromozytom kann es durch die Gabe von Antihistaminika zu einer Katecholamin-Freisetzung kommen.

Nach längerfristiger täglicher Anwendung können durch plötzliches Absetzen der Therapie Schlafstörungen wieder verstärkt auftreten.

Hinweise:

Durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosen lassen sich Häufigkeit und Ausmaß von Nebenwirkungen reduzieren. Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer, bei diesem Personenkreis kann sich dadurch auch die Sturzgefahr erhöhen.

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

Symptome der Intoxikation

Grundsätzlich sollte immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome einer Intoxikation sind:

- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- anticholinerge Effekte: Verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention
- kardiovaskulär: Hypotension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herz- und Kreislaufversagen
- Hyperthermie oder Hypothermie
- zerebrale Krampfanfälle
- respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration.

Therapie von Intoxikationen

Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise bei Überdosierungen, mit folgenden Besonderheiten:

- Bei oraler Aufnahme größerer Mengen frühzeitige Magenspülung bzw. induziertes Erbrechen.
- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge einer möglichen Senkung der Krampfschwelle durch Schlafsterne eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern norepinephrinartig wirkende Mittel (z. B. Norepinephrin-Dauertropfinfusion) oder Angiotensinamid geben. Betaagonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Anticholinerge Symptome lassen sich ggf. durch die Gabe von Physostigminsalicylat (1 bis 2 mg i. v.) behandeln (eventuell wiederholen), von einer routinemäßigen Anwendung muß jedoch wegen der schweren Nebenwirkungen abgeraten werden.
- Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva unter der Voraussetzung indiziert, daß eine künstliche Beatmung möglich ist, weil die Gefahr einer Atemdepression besteht.

Forcierte Diurese ist von nur geringer Wirksamkeit, da Antihistaminika nur in geringen Mengen im Urin zu finden sind. Hämo- und Peritonealdialyse können, wenn Mischintoxikationen nicht auszuschließen sind, jedoch sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa
ATC-Code: N05CM21

Doxylamin ist ein Ethanolaminderivat mit blockierender Wirkung am H₁-Histaminrezeptor. Es vermindert dadurch die Stimulation von H₁-Rezeptoren, die unter anderem zu Gefäßerweiterung, Permeabilitätserhöhung der Kapillarwandungen und Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren führt.

Neben der Blockierung der nachgewiesen durch den H₁-Rezeptor vermittelten Wirkung hat Doxylamin sedierende Wirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

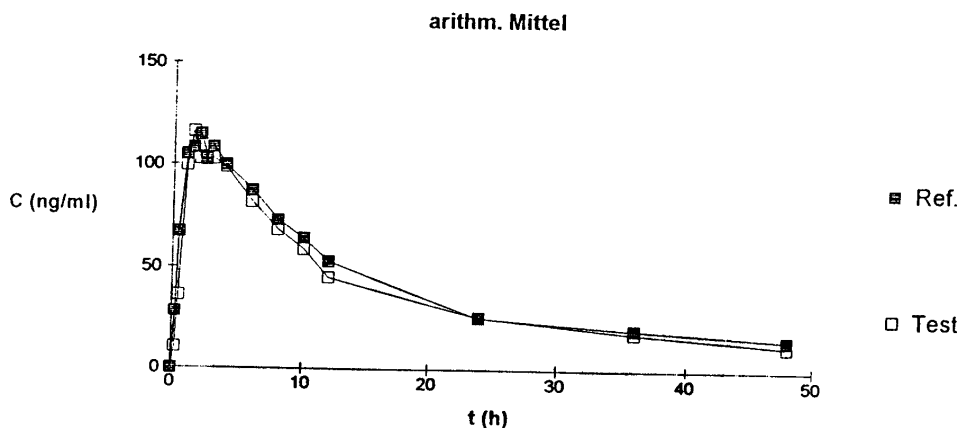
Doxylamin wird nach oraler Applikation rasch und nahezu vollständig resorbiert. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 30 Minuten, maximale Serumkonzentrationen wurden mit 99 ng/ml 2,4 Stunden nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 25 mg gemessen, die Länge der Wirkungsdauer wird mit 3 bis 6 Stunden angegeben.

Die Metabolisierung erfolgt vorrangig in der Leber, N-Desmethyldoxylamin, N,N-Didesmethyldoxylamin und deren N-Acetyl-Konjugate wurden nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10,1 Stunden.

Eine im Jahr 1996 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat [Mittelwert + Streubreite]	Referenzpräparat [Mittelwert + Streubreite]
maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$):	125,1 ± 24,8 ng/ml	126,3 ± 25,6 ng/ml
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ($t_{\max}$):	1,84 ± 0,89 h	2,28 ± 2,20 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$):	1765,85 ± 437,23 ng/ml x h	1955,19 ± 512,91 ng/ml x h

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die durchgeführten Toxizitätsprüfungen für Doxylaminsuccinat am Versuchstier entsprechen nicht den heutigen Anforderungen. Letale Dosen verursachten prä mortal Krampfstörungen und Muskelstarre. Sehr hohe subchronisch applizierte Dosen zeigten bei Mäusen, Ratten und Hunden Störungen der Futteraufnahme und der Gewichtsentwicklung, bei Hunden zusätzlich Mydriasis und Muskeltremor, jedoch insgesamt keine histopathologischen Organveränderungen. Die chronische Applikation hoher Dosen verursachte bei Mäusen Leberschädigungen (Fettleber, hepatozelluläre Hypertrophie, Adenome), Schilddrüsenveränderungen (Hyperplasien und Adenome) sowie Veränderungen der Ohrspeicheldrüse.

In-vitro und In-vivo-Studien zeigten keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Doxylamin. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten kam es auf der Basis degenerativer Leberveränderungen vereinzelt zur Bildung von Lebertumoren. Bei therapeutischer Dosierung ist eine Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen unwahrscheinlich.

Doxylaminsuccinat zeigte in Embryotoxizitätsuntersuchungen am Kaninchen bis in den maternal toxischen Bereich keine teratogenen Effekte. Fertilitätsstudien an der Ratte ergaben außer einer dosisabhängigen leichten Gewichtsreduktion der Jungtiere keine Beeinträchtigung der Fertilität der F0-Generation.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talkum, Cellulosepulver, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 10 und 20 Tabletten (N1, N2)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Retorta GmbH
Dingstätte 27
25421 Pinneberg
Tel.: 04101 / 2 89 04
Fax: 04101 / 20 46 18

8. ZULASSUNGSNUMMER

6526015.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.07.2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig