

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Valocordin®-Doxylamin**

25 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (22 Tropfen) enthält 25 mg Doxylaminsuccinat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 450 mg Ethanol 96 %/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Valocordin®-Doxylamin ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung gelegentlich auftretender Schlafstörungen (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen) bei Erwachsenen.

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 (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen) keine Dauerbehandlung mit Valocordin®-Doxylamin erfolgen, sondern der behandelnde Arzt aufgesucht werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 22 Tropfen Valocordin®-Doxylamin (entsprechend 25 mg Doxylaminsuccinat) ein. Bei stärkeren Schlafstörungen können als Höchstdosis bis zu 44 Tropfen Valocordin®-Doxylamin (entsprechend 50 mg Doxylaminsuccinat) eingenommen werden.

Die maximale tägliche Dosis sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion, älteren oder geschwächten Patienten, die auf Wirkungen von Doxylamin besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Valocordin®-Doxylamin behandelt werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxylamin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht nachgewiesen wurde.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tropfen werden mit ausreichend Flüssigkeit (Wasser) und ca. ½ bis 1 Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen.

Es ist darauf zu achten, dass nach der Einnahme von Valocordin®-Doxylamin für eine ausreichende Schlafdauer gesorgt wird, um eine Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens am folgenden Morgen zu vermeiden.

Dauer der Anwendung

Bei akuten Schlafstörungen ist die Behandlung möglichst auf Einzelgaben zu beschränken. Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten. Bei fortbestehenden Schlafstörungen ist ein Arzt zu konsultieren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Minzöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Antihistaminika
- akuter Asthma-Anfall
- Engwinkel-Glaukom
- angeborenes langes QT-Syndrom
- Phäochromozytom
- Prostata-Hypertrophie mit Restharnbildung
- akute Vergiftung durch Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmittel sowie Psychopharmaka (Neuroleptika, Tranquillizer, Antidepressiva, Lithium)
- Epilepsie
- gleichzeitige Therapie mit Monoaminoxidase-Inhibitoren
- Valocordin®-Doxylamin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Valocordin®-Doxylamin darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- eingeschränkter Leberfunktion
- Herzinsuffizienz und Hypertonie
- chronischen Atembeschwerden und Asthma
- gastro-oesophagealem Reflux
- Pylorusstenose
- Kardiaachalasie

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit fokalen kortikalen Hirnschäden und Krampfanfällen in der Anamnese, da bereits durch die Gabe von kleinen Dosen des Arzneimittels Grand-mal-Epilepsie-Anfälle ausgelöst werden können.

Bei Patienten mit organischen Hirnschäden und mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen ist zu berücksichtigen, dass bereits relativ geringe Dosen von Doxylaminsuccinat Krampfanfälle auslösen können. EEG-Kontrollen (Elektroenzephalogramm) werden empfohlen. Eine bestehende Therapie der Krampfanfälle sollte während der Behandlung mit Valocordin®-Doxylamin nicht unterbrochen werden.

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

Patienten und Patienten mit Herzinsuffizienz. Besondere Vorsicht ist auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie geboten, da Antihistaminika blutdrucksteigernd wirken können.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche sollen nicht mit Valocordin®-Doxylamin behandelt werden.

Dieses Arzneimittel enthält 55 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme pro Dosis (max. 44 Tropfen) bis zu 0,9 g Alkohol zugeführt.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

Abhängigkeit:

Wie auch bei anderen Hypnotika kann die Einnahme von Doxylaminsuccinat zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese zusätzlich erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

Toleranzentwicklung:

Nach wiederholter Einnahme von Sedativa/Hypnotika kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Rebound-Schlaflosigkeit:

Auch bei Beenden einer kürzeren Behandlung mit Doxylaminsuccinat können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden (siehe Abschnitt 4.8).

Anterograde Amnesie:

Auch in therapeutischen Dosen können Hypnotika anterograde Amnesien verursachen, insbesondere während der ersten Stunden nach der Einnahme. Dieses Risiko erhöht sich mit steigenden Dosen, kann aber durch eine ausreichend lange und ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel (z.B. Neuroleptika, Tranquillizer, Antidepressiva, Hypnotika, Analgetika, Anästhetika, Antiepileptika) kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkung kommen.

Die Kombination mit Procarbazin und anderen Antihistaminika kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung führen und sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Während der Behandlung mit Valocordin®-Doxylamin darf kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Doxylaminsuccinat in nicht vorhersehbarer Weise verstärkt wird.

Ergebnisse einer Untersuchung an Mäusen zeigten eine dosisabhängige Zunahme der CYP450-Enzymaktivität in der Leber. Die Behandlung mit Doxylamin führte zu einer deutlichen Zunahme der CYP2B-Enzymaktivität und einer mäßigen Induktion von CYP3A und CYP2A. Eine Interaktion mit Arzneimitteln, die von diesen CYP-Enzymen metabolisiert werden (z. B. Antiarrhythmika, Proteaseinhibitoren, Neuroleptika, Betablocker, Immunsuppressiva, Antiepileptika) kann nicht ausgeschlossen werden.

Die anticholinerge Wirkung von Doxylaminsuccinat kann durch die gleichzeitige Gabe von anderen Wirkstoffen mit anticholinergischer Wirkung (z. B. Atropin, Biperiden, trizyklische Antidepressiva) in nicht vorhersehbarer Weise verstärkt und verlängert werden. Doxylaminsuccinat darf nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern gegeben werden. Durch gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern kann die anticholinerge Wirkung von Doxylaminsuccinat ebenfalls verstärkt werden, dies kann sich durch einen lebensbedrohlichen paralytischen Ileus, Harnretention oder Glaukomanfall äußern. Durch kombinierte Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern kann es außerdem zu Hypotension und einer verstärkten Depression von ZNS und Atemfunktion kommen.

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

Unter einer Therapie mit Antihistaminika können die Symptome einer beginnenden Schädigung des Innenohres (Tinnitus, Schwindel, Benommenheit), die durch gleichzeitige Einnahme ototoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Salicylate, Diuretika) ausgelöst wurden, maskiert werden.

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

Zur Behandlung einer Hypotonie sollte Epinephrin bei Patienten, die mit Doxylaminsuccinat behandelt werden, nicht angewendet werden, da die Gabe von Epinephrin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit Norpinephrin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die photosensibilisierend wirken, ist eine Verstärkung phototoxischer Wirkungen möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Epidemiologische Studien mit einem Doxylamin-haltigen Arzneimittel haben beim Menschen keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen erbracht. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Doxylamin während des zweiten und dritten Trimesters sind nicht ausreichend. Pharmakologische Wirkungen auf den Fetus können nicht ausgeschlossen werden. Die präklinischen Daten zur Reproduktionstoxizität sind nicht ausreichend

(siehe Abschnitt 5.3). Es empfiehlt sich, die Anwendung von Valocordin®-Doxylamin während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Physikalisch-chemische Daten lassen auf eine Ausscheidung von Doxylaminsuccinat in die Muttermilch beim Menschen schließen. Da Neugeborene empfindlicher für die Wirkungen von Antihistaminika und für das Auftreten von paradoxer Erregung und Unruhe sein können, kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Doxylamin ist daher während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten über mögliche Wirkungen von Doxylamin auf die Fertilität des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkungen auf die Fertilität, auch nicht bei Anwendung von Dosen, die weitaus höher waren als die für die klinische Praxis empfohlenen (siehe Abschnitt 5.3).

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 gefährliche 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

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.

Endokrine Erkrankungen:

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

Psychiatrische Erkrankungen:

Die von der individuellen Empfindlichkeit und der eingenommenen Dosis abhängigen Nebenwirkungen sind:

Verlängerte Reaktionszeit, Konzentrationsstörungen, Depressionen.

Ferner besteht die Möglichkeit des Auftretens „paradoxe“ Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Spannung, Schlaflosigkeit, Alpträume, Verwirrtheit, Halluzinationen, Zittern.

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

Abhängigkeit:

Wie auch bei anderen Hypnotika kann die Einnahme von Doxylaminsuccinat zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese zusätzlich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Rebound-Schlaflosigkeit:

Auch bei Beenden einer kürzeren Behandlung mit Doxylaminsuccinat können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden (siehe Abschnitt 4.4).

Anterograde Amnesie:

Auch in therapeutischen Dosen können Hypnotika anterograde Amnesien verursachen, insbesondere während der ersten Stunden nach der Einnahme. Dieses Risiko erhöht sich mit steigenden Dosen, kann aber durch eine ausreichend lange und ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems:

Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen. In seltenen Fällen können zerebrale Krampfanfälle auftreten.

Augenerkrankungen:

Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendruckes.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Tinnitus.

Herzkrankungen:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Vegetative Begleitwirkungen wie Mundtrockenheit und Obstipation können auftreten, ebenso Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Appetitverlust oder gesteigerter Appetit, epigastrische Schmerzen. Sehr selten kann es zu einem lebensbedrohlichen paralytischen Ileus kommen.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Über Leberfunktionsstörungen (cholestatischer Ikterus) unter der Therapie mit Antihistaminika ist berichtet worden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Über allergische Hautreaktionen und Photosensibilität unter der Therapie mit Antihistaminika ist berichtet worden, ferner über Störungen der Körpertemperaturregulierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Muskelschwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Miktionsstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gefühl der verstopften Nase, Müdigkeit, Mattigkeit.

Toleranzentwicklung:

Nach wiederholter Einnahme von Sedativa/Hypnotika kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Minzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst 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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Delirium
- anticholinerge Effekte: Verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention
- kardiovaskuläres System: Hypotension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herz- und Kreislaufversagen
- Hyperthermie oder Hypothermie
- zerebrale Krampfanfälle
- respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration.

Rhabdomyolyse ist nach Intoxikation mit Doxylaminsuccinat berichtet worden.

Lee und Lee (2002) berichteten von einem Patienten, der nach Einnahme von 500 mg Doxylamin, aufgrund hartnäckiger Schlaflosigkeit, eine akute Pankreatitis und akutes Nierenversagen entwickelte.

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

- Bei Einnahme größerer Mengen frühzeitige Magenspülung bzw. induziertes Erbrechen.
- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge einer möglichen Senkung der Krampfschwelle durch Valocordin®-Doxylamin eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern norepinephrinartig wirkende Mittel (z. B. Nor-epinephrin-Dauertropfinfusion) oder Angiotensinamid geben. Betaagonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Eine schwere Intoxikation (Bewusstseinsverlust, Herzrhythmusstörungen) oder ein anticholinerges Syndrom können unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) mit dem Antidot Physostigminsalicylat behandelt werden.
- Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva unter der Voraussetzung indiziert, dass eine künstliche Beatmung möglich ist, weil die Gefahr einer Atemdepression besteht.

Hämodialyse, Hämofiltration und Peritonealdialyse sind im Fall von Doxylamin-Überdosierungen nicht untersucht, dürften aber aufgrund des großen Verteilungsvolumens von geringem Nutzen sein. Die Wirksamkeit der forcierten Diurese ist nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hypnotika und Sedativa
ATC Code: N05CM21

Doxylaminsuccinat ist ein Monoethanolaminderivat-Antihistaminikum mit sedierenden Eigenschaften.

Antihistaminika, auch als H₁-Rezeptorantagonisten bezeichnet, sind als schlaffördernde Substanzen beim Menschen gut bekannt.

Doxylamin antagonisiert viele der Wirkungen des endogenen Histamins durch Blockade von H₁-Rezeptoren. Die zentraldämpfenden Wirkungen hängen höchstwahrscheinlich mit der hohen Affinität zu den H₁-Rezeptoren im Gehirn zusammen.

Doxylaminsuccinat wird aufgrund seiner sedierenden Eigenschaften zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen angewendet. Doxylaminsuccinat verbessert den

Schlaf, die Einschlafzeit wird verkürzt und die Schlafdauer verlängert.

Viele der H₁-Rezeptorantagonisten inhibieren die Wirkung des Acetylcholins an den muskarinergen Rezeptoren. Mögliche anticholinerge Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.8 aufgeführt. Der anticholinerge Effekt ist für die Wirksamkeit von Doxylamin nicht relevant.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Metabolisierung von Doxylamin erfolgt vorrangig in der Leber. N-Desmethyldoxylamin, N,N-Didesmethyldoxylamin und deren N-Acetyl-Verbindungen wurden nachgewiesen.

Die Eliminationshalbwertszeit der Ausgangsverbindung reicht von 10,1 bis 12 Stunden. Der größte Teil der verabreichten Dosis (ca. 60%) wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird über verschiedene Stoffwechselwege eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Genotoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe haben gezeigt, dass die orale Anwendung von Doxylamin bei Nagern zu Leberschäden führt. Bei Mäusen ist Doxylamin ein starker Induktor (vom Phenobarbital-Typ) der hepatischen Cytochrom-P450-Enzyme. Allerdings wurden keine Beweise für eine solche Enzyminduktion beim Menschen gefunden.

Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe bei Hunden führten zu verminderter Gewichtszunahme und darüber hinaus zu Mydriasis und Tremor.

In Karzinogenitätsstudien (104 Wochen) induzierte Doxylamin Lebertumore bei Ratten und Mäusen sowie Schilddrüsentumore bei Mäusen. Die Induktion von CYP450-Enzymen und die Thyroxinglucuronidation mit anschließender Abnahme der Thyroxinserumspiegel und Anstieg von schilddrüsenstimulierenden Hormonen sind die wahrscheinlichsten Mechanismen für die Induktion von Schilddrüsentumoren bei Tieren. Für den Menschen wird dieser Mechanismus nicht als relevant betrachtet. Daten zur systemischen Exposition wurden in den oben beschriebenen Studien nicht gewonnen.

Tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen haben gezeigt, dass Doxylamin in die Plazenta übertritt. Das Arzneimittel ist bei Embryonen in Konzentrationen nachzuweisen, die über den Plasmaspiegeln der trächtigen Weibchen liegen.

Es wurden keine Wirkungen auf die Fertilität von Ratten beobachtet, auch nicht nach Anwendung von Dosen, die weit über den für die klinische Praxis empfohlenen lagen. Über die peri- und postnatale Entwicklung liegen keine Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %, gereinigtes Wasser, Minzöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche der hydrolytischen Klasse 3
Senkrechtropfer aus Polyethylen
Kombischraubkappe aus Polypropylen

20 ml Lösung zum Einnehmen N 1

50 ml Lösung zum Einnehmen N 2

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstraße 2
53783 Eitorf
Tel.: 02243 / 87-0
Fax: 02243 / 87-175
E-Mail: info@krewelmeuselbach.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

84482.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24.01.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17.03.2017

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt