

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RapiSom 25 mg
Pulver zum Einnehmen im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 25 mg Doxylaminsuccinat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder Beutel enthält 4,64 mmol (106,70 mg) Natrium und 23,1 mg Aspartam (E 951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen
Weißes bis gelblich-weißes, feines Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Kurzzeitbehandlung von gelegentlichen Schlafstörungen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Erwachsene nehmen 25 mg Doxylaminsuccinat ein.

Bei schwereren Schlafstörungen kann eine Maximaldosis von 50 mg eingenommen werden.

Das Pulver sollte etwa ½ bis eine Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Bei akuten Schlafstörungen ist die Behandlung möglichst auf Einzelgaben zu beschränken.

Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen kann die Dauer der Behandlung einige Tage bis zu einer Woche betragen.

Die Behandlung sollte spätestens nach zweiwöchiger täglicher Einnahme beendet werden.

Besondere Patientengruppen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, älteren oder geschwächten Patienten, die empfindlicher auf die Wirkung von Doxylamin reagieren, sollte die Dosis reduziert werden.

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht erzielt werden können, stehen andere Arzneimittel zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxylamin zur Behandlung nächtlicher Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Daher sollte Doxylamin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Das Pulver zum Einnehmen wird direkt auf die Zunge gegeben. Es löst sich vor dem Schlucken im Speichel auf, so dass eine

gleichzeitige Einnahme von Flüssigkeiten nicht erforderlich ist, wenn diese nicht verfügbar sind.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Antihistaminika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Asthmaanfall
- Engwinkel-Glaukom
- Phäochromozytom. Bei Patienten mit Phäochromozytom wurde über Katecholamin-Freisetzung aus dem Tumor durch Antihistaminika berichtet.
- Prostata-Hypertrophie mit Restharnbildung
- akute Vergiftung durch Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmittel oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Lithium)
- Epilepsie
- gleichzeitige Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Doxylamin sollte nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion
- kardialer Vorschädigung und Hypertonie
- chronischen Atembeschwerden und Asthma
- gastroösophagealem Reflux
- stenosierendem Magengeschwür
- pyloroduodener Obstruktion

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit neurologisch erkennbaren Hirnschäden in der Großhirnrinde und Krampfanfällen in der Anamnese, da bereits durch die Einnahme von kleinen Dosen Doxylamin Grand-mal-Anfälle ausgelöst werden können. EEG-Kontrollen werden empfohlen. Eine bestehende Therapie der Krampfanfälle sollte während der Behandlung mit 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 Vorschädigung des Herzens. Besondere Vorsicht ist auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie geboten, da Antihistaminika einen Anstieg des Blutdrucks bewirken können.

Bei Patienten über 65 Jahren ist aufgrund ihrer größeren Anfälligkeit für unerwünschte Reaktionen auf dieses Arzneimittel Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2). Über ein erhöhtes Sturzrisiko bei älteren Patienten wurde ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Einnahme von Doxylamin muss eine ausreichend lange Schlafdauer (mindestens 8 Stunden) gewährleistet sein,

um eine Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens am folgenden Morgen zu vermeiden.

Beeinflussung diagnostischer Untersuchungen

Doxylamin kann Allergietests beeinflussen.

- Belastungstest durch Inhalation mit Histamin oder Antigen: mögliche Unterdrückung der Testreaktion
- Hauttest mit Antigenen: mögliche Unterdrückung der Quaddelbildung und Rötung

Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel drei Tage vor Durchführung solcher Tests abzusetzen.

RapiSom enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 106,70 mg Natrium pro Beutel, entsprechend 5,34 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

RapiSom enthält Aspartam (E 951)

Dieses Arzneimittel enthält 23,1 mg Aspartam pro Beutel.

Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombination von Doxylamin und den im Folgenden aufgeführten Arzneimitteln können sich die Wirkungen wechselseitig verstärken:

- zentral wirkende Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Hypnotika, Analgetika, Anästhetika, Antiepileptika, Muskelrelaxantien, andere Antihistaminika)
- Alkohol, der die Wirkung von Doxylamin unvorhersehbar verändern kann
- andere Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. Atropin, Biperiden, trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidasehemmer), mit der Folge z. B. eines paralytischen Ileus, von Harnretention oder Glaukomanfall

Die Wirkungen der folgenden Arzneimittel können abgeschwächt werden:

- Phenytoin
- Neuroleptika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxylamin

- und Antihypertensiva mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem wie Guanabenz, Clonidin, Alpha-Methyldopa kann es zu einer verstärkten Sedierung kommen
- können Symptome einer beginnenden Innenohrschädigung, hervorgerufen durch ototoxische Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Salicylate, Diuretika), abgeschwächt sein
- können falsch negative Ergebnisse von Hauttests erhalten werden

- sollte Epinephrin nicht angewendet werden, da die Gabe von Epinephrin paradoxerweise zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können mit Norepinephrin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).
- und Monoaminoxidasehemmern kann es zu Hypotonie und einer verstärkten Depression des zentralen Nervensystems und der Atemfunktion kommen. Die gleichzeitige Therapie mit beiden Wirkstoffen ist kontraindiziert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Epidemiologische Studien mit Doxylamin haben beim Menschen keinen Hinweis auf kongenitale Missbildungen erbracht. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von RapiSom während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Da der Wirkstoff in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte das Stillen während der Behandlung mit RapiSom unterbrochen werden.

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

Doxylamin hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. 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.

4.8 Nebenwirkungen

Für die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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). Siehe Tabelle.

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit		
	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Blutbildveränderungen in Form von Leukopenie, Thrombopenie, hämolytischer Anämie, aplastischer Anämie, Agranulozytose	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>			Bei Patienten mit Phäochromozytom kann es durch die Gabe von Antihistaminika zu einer Katecholamin-Freisetzung kommen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Appetitverlust oder Appetitzunahme
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Depression, „paradoxe“ Reaktionen wie Unruhe, übermäßige Erregung, Anspannung, Schlaflosigkeit, Albträume, Verwirrtheit, Halluzinationen, Zittern. Nach längerfristiger täglicher Anwendung können durch plötzliches Absetzen der Therapie Schlafstörungen verstärkt wieder auftreten.
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Zerebrale Krampfanfälle		Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerzen
<i>Augenerkrankungen</i>			Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Tinnitus
<i>Herzerkrankungen</i>			Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz und EKG-Veränderungen
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie, Hypertonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Beeinträchtigung der Atemfunktion durch Sekreteindickung, Bronchialobstruktion und Bronchospasmus, Gefühl der verstopften Nase
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Lebensbedrohlicher paralytischer Ileus	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, epigastrische Schmerzen, Mundtrockenheit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Leberfunktionsstörung (cholestatischer Ikterus)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			Allergische Hautreaktionen und Photosensibilität
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			Muskelschwäche
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			Miktionsstörungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			Schwäche, Mattigkeit, Störungen der Körpertemperaturregulierung

Hinweis:

Durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosen lassen sich Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen reduzie-

ren. Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer; bei diesem Personenkreis kann sich zudem 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: 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 Überdosierung und Intoxikation

- Somnolenz bis Koma, mitunter Reizbarkeit und delirante Verwirrtheit
- anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Harnretention
- kardiovaskulär: Hypotonie, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herz- und Kreislaufversagen
- Hyperthermie oder Hypothermie
- zerebrale Krampfanfälle
- respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration

Therapie einer Intoxikation

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 oder induziertes Erbrechen.
- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge einer möglichen Senkung der Krampfschwelle durch Doxylamin ein Risiko für zerebrale Krampfanfälle besteht.
- Bei Hypotonie sollen wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel angewendet, sondern norepinephrinartig wirkende Mittel (z. B. Norepinephrin-Dauertropf-infusion) oder Angiotensinamid gegeben werden. Beta-Agonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Anticholinerge Symptome lassen sich durch die Gabe von Physostigminsalicilat (1 mg bis 2 mg i.v.) behandeln (eventuell wiederholt), 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. Hämö- und Peritonealdialyse können, wenn Mischintoxikation nicht auszuschließen sind, jedoch sinnvoll sein.

In sehr seltenen Fällen ist nach Überdosierung das Auftreten einer Rhabdomyolyse, die zu Nierenversagen führen kann, beobachtet worden. Daher ist eine systematische Bewertung auf der Grundlage der Bestimmung der Creatinphosphokinase (CPK)-Aktivität gerechtfertigt. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden nicht bei therapeutischer Dosierung beschrieben. Die Dosis für das Auftreten von Rhabdomyolyse und Tod liegt bei 13 mg/kg bzw. 25 mg/kg, was etwa dem 100-Fachen des therapeutischen Dosierungsbereichs entspricht. Eine frühzeitige Detektion und Behandlung der Rhabdomyolyse ist notwendig, um eine Nierenschädigung zu minimieren. Die Behandlung einer durch Doxylamin induzierten Rhabdomyolyse erfolgt durch Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen und Alkalisierung des Urins. Große intravenöse Flüssigkeitszufuhr mit Salzlösungen wie Natriumchloridlösung in einer Konzentration von 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Lactatlösung mit einer Rate von 300 ml/h bis 500 ml/h ist bei einem Erwachsenen unerlässlich. Derzeit wird davon ausgegangen, dass kein Unterschied in der Wirksamkeit von Natriumchloridlösung und Ringer-Lactatlösung besteht. Die therapeutischen Maßnahmen sind von den Symptomen abhängig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Aminoalkylether

ATC-Code: R06AA09

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Doxylamin ist ein Ethanolaminderivat mit blockierender Wirkung am H₁-Histaminrezeptor. Es vermindert dadurch die Stimulation von H₁-Rezeptoren, die zu Gefäßerweiterung, Permeabilitätssteigerung der Kapillarwände und Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren führt. Neben der Blockierung der durch den H₁-Rezeptor vermittelten Wirkung hat Doxylamin sedierende Wirkungen. Es wurde gezeigt, dass es die Einschlafzeit (Schlaf Latenzzeit) reduziert und die Durchschlafdauer sowie die Schlafqualität erhöht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Resorption

Nach oraler Anwendung wird die mittlere Spitzenplasmakonzentration (c_{max}) nach 1,5 bis 2,5 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Bindung von Doxylamin an Plasmaproteine (hauptsächlich Albumin) ist gering und liegt bei etwa 24 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 2,5 l/kg.

Biotransformation

Die Biotransformation von Doxylamin wurde bisher nicht umfassend untersucht und die beteiligten Enzyme wurden nicht identifiziert. Die hauptsächlichen Metabolisierungswege sind N-Demethylierung, N-Oxidation, Hydroxylierung, N-Acetylierung, N-Dealkylierung und Etherspaltung.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit für Doxylamin beträgt etwa 10 Stunden bei jungen Erwachsenen, ansteigend bis zu etwa 12 bis 16 Stunden bei älteren Personen. Der Wirkstoff wird hauptsächlich unverändert als Doxylamin (ungefähr zu 60 %) sowie in Form des Nordoxylamin- und des Dinordoxylamin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Nur geringe Mengen werden beim Menschen über die Faeces ausgeschieden.

Daten zur Pharmakokinetik von Doxylamin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion fehlen. Es ist jedoch eine erhöhte Exposition gegenüber dem Wirkstoff zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien zur Toxizität nach oraler Mehrfachgabe an Mäusen und Ratten haben gezeigt, dass die Leber ein Zielorgan für die Toxizität bei Nagern ist.

In Karzinogenitätsstudien induzierte Doxylamin Lebertumoren bei Mäusen und Ratten und Schilddrüsentumoren bei Mäusen. Die Induktion von CYP450-Enzymen und die Thyroxinglucuronidierung mit anschließender Abnahme der Thyroxinserumspiegel und Zunahme von schilddrüsenstimulierenden Hormonen sind die wahrscheinlichsten Mechanismen für die Lebertoxizität und die Induktion von Tumoren bei Nagern. Für den Menschen wird dieser Mechanismus nicht als relevant betrachtet.

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. Doxylamin passiert die Plazentaschranke und wurde in Embryonen in Konzentrationen nachgewiesen, die über den Plasmaspiegel der trächtigen Weibchen liegen. In Studien zur Embryotoxizität zeigte Doxylaminsuccinat keine teratogenen Wirkungen. Potenzielle Auswirkungen auf die peri- und postnatale Entwicklung wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Aspartam (E 951)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.)
Natriumhydrogencarbonat
Citronensäure
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Calciumcarbonat
Erdbeer-Aroma (enthält Propylenglycol
(E 1520))
Aroma zur Maskierung (enthält Aspartam
(E 951))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyester/Aluminium/LDPE-Beutel
Packungen mit 7, 10, 14, 20 oder 28 Beuteln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000295.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11.05.2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig