

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Emesan® Tabletten, 50 mg, Tablette

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Diphenhydraminhydrochlorid

1 Tablette enthält 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Tablette

Aussehen: Flache, weiße, Oblong-Tablette mit Facettenrand und Bruchrille

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und symptomatische Therapie von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, insbesondere von Kinetosen.

#### 4.2 Dosierung,

##### Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung:

Kinder von 6–12 Jahre:

1–2mal täglich ½ Tablette (entsprechend 25 mg–50 mg Diphenhydraminhydrochlorid pro Tag)

Kinder über 12 Jahre und Jugendliche:

1–2mal täglich 1 Tablette (entsprechend 50 mg–100 mg Diphenhydraminhydrochlorid pro Tag)

Erwachsene:

1–2–3mal täglich 1 Tablette (entsprechend 50 mg–100 mg–150 mg Diphenhydraminhydrochlorid pro Tag)

Hinweis:

Zwischen der Gabe von zwei Einzeldosen sollte mindestens ein Zeitabstand von 4–6 Stunden liegen.

##### Art und Dauer der Anwendung:

Die Tabletten sollten unzerkaut mit Flüssigkeit (z.B. ½ Glas Wasser) eingenommen und rasch hinuntergeschluckt werden. So lässt sich eine Entfaltung des produktspezifischen Eigengeschmacks im Mund vermeiden.

##### Spezielle Hinweise zur Dosierung:

Zur Prophylaxe sollte zunächst dem Alter entsprechend die niedrigste Einzeldosis pro Tag eingenommen werden. Beim Auftreten akuter Symptome kann die Dosis altersentsprechend auf die maximale Tagesdosis erhöht werden, wobei ein Dosierungsintervall von mindestens 4–6 Stunden eingehalten werden sollte.

Zur Prophylaxe der Reisekrankheit sollte die Einnahme mindestens 30 Minuten vor Reiseantritt erfolgen.

Die Dauer der Behandlung mit Emesan® Tabletten sollte so kurz wie möglich sein. Bei fortbestehender Übelkeit oder Erbrechen ist unverzüglich ein Arzt zu konsultieren.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die u. U. besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Emesan Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Diphenhydraminhydrochlorid, gegenüber anderen Antihistaminika oder einem der weiteren Bestandteile des Arzneimittels
- akutem Asthma bronchiale
- Engwinkelglaukom
- Phäochromocytom
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Epilepsie
- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, bestimmte Antibiotika; Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen
- gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder Monoaminoxidase-Hemmern
- Kinder <6 Jahre
- Schwangerschaft und Stillzeit

##### Kinder unter 6 Jahren:

Auf Grund des hohen Wirkstoffanteils sind Emesan Tabletten nicht für Kinder unter 6 Jahren geeignet. Hierfür stehen geringerdosierte Darreichungsformen zur Verfügung.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Emesan Tabletten dürfen nur mit Vorsicht angewendet werden

- bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion,
- bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale,
- bei Patienten mit Pylorusstenose oder Achalasie der Kardia,
- bei älteren Patienten sowie
- bei geschwächten Patienten.

Vor Beginn einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid sollten gegebenenfalls spezifisch zu behandelnde Ursachen der vorliegenden Krankheit abgeklärt werden (siehe auch Hinweis unter Anwendungsgebiete).

##### Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme/Gabe des Wirkstoffes Diphenhydraminhydrochlorid über einen längeren Zeitraum kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

##### Abhängigkeit

Die Einnahme/Gabe des Wirkstoffes Diphenhydramin kann 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.

Das Arzneimittel enthält u. a. Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Emesan® Tabletten nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Diphenhydramin darf **kein Alkohol** eingenommen werden, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydramin in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Diphenhydramin darf nicht zusammen mit **Monoaminoxidase-Hemmern** eingenommen werden.

Die Kombination mit **anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln** (Narkotika, Anxiolytika/Sedativa, Hypnotika, opioidhaltigen Analgetika, Antidepressiva oder Antiepileptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung führen und sollte daher kritisch erwogen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Emesan Tabletten mit anderen Medikamenten, die ebenfalls **Diphenhydramin** enthalten, einschließlich derer, die lokal angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die anticholinerge Wirkung von Diphenhydramin kann durch **andere anticholinerge Wirkstoffe** wie Atropin, Biperiden, trizyklische Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmer verstärkt werden. Es können eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhalt oder eine u. U. lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Einnahme von Diphenhydramin zusammen mit **blutdrucksenkenden Arzneimitteln** kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung von **Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern** (z.B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, bestimmte Antibiotika; Cisaprid, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen (z.B. bestimmte Diuretika) ist zu vermeiden (s. Kapitel 4.3, 4.9 und 5.3).

Diphenhydramin kann bei **Allergie-Tests** möglicherweise zu falsch-negativen Testergebnissen führen und sollte daher mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Der Wirkstoff Diphenhydraminhydrochlorid ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert und darf daher unter diesen Umständen nicht eingenommen/angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, das Präparat abzusetzen, wenn sie schwanger werden möchten oder glauben, schwanger zu sein.

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 599 Mutter-Kind-Paare untersucht. Es gab eine positive Assoziation zwischen der Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid und der Inzidenz von Gaumenspalten. Bei 599 Schwangerschaften, in denen die Mütter während

der ersten vier Monate Diphenhydraminhydrochlorid einnahmen, wurden 49 Kinder mit Missbildungen geboren. Die Zahl der schweren Missbildungen (25) war gegenüber dem Erwartungswert (18,7) leicht erhöht, so dass sich ein standardisiertes relatives Risiko von 1,33 ergab. Es liegen Hinweise vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid und Benzodiazepinen (Temazepam) fetolethal sein kann.

Nach einer längerfristigen Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid während der Schwangerschaft wurden bei Neugeborenen 2 bis 8 Tage nach der Geburt Entzugssymptome beobachtet.

Diphenhydramin geht in die Muttermilch über und hemmt die Laktation.

#### 4.6 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Wirkstoff Diphenhydraminhydrochlorid (enthalten in Emesan Tabletten) kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Es dürfen daher keine Fahrzeuge geführt oder gefährliche Maschinen bedient werden. Auch am Folgetag können sich Sedierung, beeinträchtigtes Reaktionsvermögen bzw. verminderte Konzentrationsfähigkeit noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (s. Kapitel 4.5).

#### 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)

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen beinhalten Somnolenz, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, sowie Schwindel und Muskelschwäche.

Weitere häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) und anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Obstipation, gastroösophagealer Reflux, Sehstörungen oder Miktionsstörungen.

Wie auch andere H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten kann Diphenhydramin das QT-Intervall im EKG verlängern (s. Kapitel 4.3 und 5.3).

Außerdem ist im Zusammenhang mit der Therapie mit Antihistaminika über Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, Änderungen des Blutbildes, Erhöhung des Augeninnendruckes, cholestatischen Ikterus und paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung,

Angstzustände, Zittern, Schlafstörungen) berichtet worden.

Bei der nicht bestimmungsgemäßen, längerfristigen Einnahme/Gabe von Diphenhydraminhydrochlorid ist die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit nicht auszuschließen. Spätestens nach zweiwöchiger Einnahme sollte aus diesem Grunde die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung kritisch überprüft werden.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Diphenhydramin sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemdepression bis Atemstillstand, Angstzustände, Halluzinationen, Erregungszustände, bis zu Krampfanfällen), gesteigerte Muskelreflexe mit teilweise choreatischen Bewegungsmustern sowie Herzkreislauf-Symptome (Tachykardie, Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervallverlängerung, wobei Torsades de Pointes nicht ausgeschlossen werden können, Schock, Kreislaufstillstand). Insbesondere bei Kindern können die erregenden ZNS-Effekte im Vordergrund stehen.

Auch Rhabdomyolysen sind beobachtet worden.

Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, Oligurie, Anurie und eine metabolische Azidose) auf.

##### Maßnahmen

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch (künstliche Beatmung, äußere Kühlung bei Hyperthermie). Zum Einsatz können außerdem Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Medikamente (kein Adrenalin!) und ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen u. U. Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat kommen.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diphenhydramin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit  
ATC-Code: A04AB05

Das Ethanolamin-Derivat Diphenhydraminhydrochlorid blockiert kompetitiv und reversibel die Wirkungen endogenen Histamins an den H<sub>1</sub>-Rezeptoren und findet deshalb als Antihistaminikum Verwendung. Darüber hinaus hat Diphenhydramin sedative, anti-

cholinerge (antimuskarinerge) und lokal-anästhetische Effekte, so dass der Wirkstoff sowohl als Sedativum als auch als Antiemetikum eingesetzt wird.

Die ZNS-Wirkung wird bei therapeutischer Dosierung in der Regel durch die dämpfenden Effekte bestimmt. Bei hohen Dosen können aber auch die (paradoxen) stimulierenden Wirkungen überwiegen.

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

###### Resorption

Diphenhydraminhydrochlorid ist sehr gut in Wasser löslich und wird nach oraler Gabe schnell und in der Regel nahezu vollständig (> 90%) resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes ca. 40 bis 72%.

###### Verteilung

Aus dem zentralen Kompartiment wird Diphenhydramin rasch im Organismus verteilt. Es überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta, und erscheint auch in der Muttermilch. Diphenhydramin wird stark an Plasmaeiweiße gebunden (85 bis 99%); das Verteilungsvolumen beträgt 3 bis 4 l/kg.

Nach einmaliger oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel (30 bis 83 ng/ml) nach durchschnittlich 2,3 (1 bis 4) Stunden erreicht.

###### Metabolismus

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber. Diphenhydramin wird zunächst zu Mono- und Di-Desmethyldiphenhydramin dealkyliert und dann zu Diphenylmethoxyessigsäure oxidiert und an Glutamin bzw. Glycin konjugiert.

###### Elimination

Diphenhydramin wird hauptsächlich (ca. 60% innerhalb von 96 Std.) in Form seiner Metaboliten über die Nieren ausgeschieden – maximal 1% des Wirkstoffs erscheint unverändert im Harn.

Die Eliminationshalbwertszeit wird mit durchschnittlich 4 (2,4 bis 9,3) Stunden angegeben.

##### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Letale Dosen werden in der Literatur mit 10 mg/kg Körpergewicht bei Kindern und 40 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen angegeben.

In elektrophysiologischen In-vitro-Untersuchungen bei Konzentrationen, die ca. um den Faktor 40 über den therapeutisch wirksamen Konzentrationen lagen, hat Diphenhydramin den rapid delayed rectifier K<sup>+</sup>-Kanal blockiert und die Aktionspotentialdauer verlängert. Daher kann Diphenhydramin bei Vorliegen von weiteren begünstigenden Faktoren potentiell Torsade de Pointes-Arrhythmien auslösen. Diese Vorstellung wird durch Einzelfallberichte mit Diphenhydramin gestützt.

Diphenhydraminhydrochlorid wurde In-vitro auf mutagenes Potential untersucht. Die Tests ergaben keine relevanten mutagenen Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potential.

Embryotoxische Effekte wurden bei Kaninchen und Mäusen in Dosierungen von mehr

als 15–50 mg/kg Körpergewicht am Tag beobachtet.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Alu-Blisterpackungen mit

10 Tabletten

20 Tabletten N 1

50 Tabletten N 2

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Str. 8–10  
 13435 Berlin  
 Tel.: + 49 30 71094-4200  
 Fax: + 49 30 71094-4250

## 8. Zulassungsnummer

6389624.00.01

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15.02.2005

## 10. Stand der Information

Dezember 2010

## 11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin