

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fenistil®
Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

4 ml Lösung (= 1 Brechampulle) enthalten 4 mg Dimetindenmaleat als arzneilich wirksamen Bestandteil.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Akutbehandlung allergischer Erkrankungen, wie z. B. juckende Dermatosen, allergischer Schnupfen, Nahrungs- und Arzneimittelallergien, Urtikaria (Nesselsucht), Neurodermitis (endogenes Ekzem), Quincke-Ödem (angioneurotisches Ödem).

Bei anaphylaktoiden Reaktionen sowie als Adjuvans bei anaphylaktischem Schock. Zur Prämedikation in Kombination mit einem H₂-Rezeptor-Antagonisten zur Vermeidung von durch Histaminfreisetzung ausgelösten klinischen Reaktionen wie z. B. vor Narkosen und vor parenteraler Gabe von Röntgenkontrastmitteln oder Plasmasubstituten.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Zur Sofort- und Intensivtherapie ein- bis zweimal täglich 1 Brechampulle.

Zur Prämedikation in Kombination mit einem H₂-Rezeptor-Antagonisten vor Narkosen und vor parenteraler Gabe von Röntgenkontrastmitteln oder Plasmasubstituten 1 ml Injektionslösung pro 10 kg KG langsam intravenös über 30 Sekunden injizieren (1 Ampulle/2 Minuten).

Bei zusätzlicher oder kombinierter Anwendung (z. B. Mischspritze) eines H₂-Rezeptor-Antagonisten, wie z. B. Ranitidin i.v. sind die einschlägigen Angaben, insbesondere die Gebrauchsinformation des betreffenden pharmazeutischen Unternehmers zu beachten.

Zur Kompatibilität von Fenistil und Ranitidin i.v. siehe Abschnitt 6.6.

Art und Dauer der Anwendung

Fenistil wird intravenös injiziert. Die maximale Behandlungsdauer sollte 7 Tage nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Das Präparat darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegenüber einem der sonstigen Bestandteile. Kontraindiziert bei Kindern unter 1 Jahr (Risiko einer Schlafapnoe).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Fenistil Injektionslösung ist erforderlich bei Patienten mit Glaukom oder Blasenhalver-

engung (z. B. Prostatavergrößerung). Bei Kleinkindern wurde bei Einnahme von Antihistaminika über mögliche Erregungszustände berichtet.

Fenistil Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Brechampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva könnte bei glaukomgefährdeten Patienten einen Anfall auslösen. Gleichzeitiger Alkoholgenuß verstärkt den sedierenden Effekt.

Die Wirkung von zentralwirksamen Medikamenten wie Beruhigungs- und Schlafmittel sowie die eventuelle Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens können durch gleichzeitigen Alkoholgenuß verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Antidepressiva der Klasse Monoaminoxidase-Hemmer kann die anticholinerge und Zentralnervensystem dämpfenden (z.B. sedierende) Effekte der Antihistaminika steigern. Daher wird eine gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl keine Anhaltspunkte für eine fruchtschädigende Wirkung bestehen, sollte das Präparat in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Strenge Indikationsstellung in der Stillzeit.

4.7 Auswirkungen 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.

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)

Häufig kann es zu Müdigkeit, Mundtrockenheit, Wärmegefühl und Übelkeit sowie zu einer Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen kommen.

Gelegentlich treten Magen- und Darmbeschwerden, Brustbeklemmung, Schwindelgefühl, Erregung, Kopfschmerzen, und auch Geschmacksirritationen auf.

In seltenen Fällen wurden Frösteln, Muskelzittern sowie eine Beeinträchtigung des Sehvermögens beobachtet.

Sehr selten wurde über Ödeme, Hautausschlag, Muskelkrampf, Überempfindlichkeitsreaktionen sowie über eine Beeinträchtigung der Atmung berichtet.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Die Vergiftung verläuft dreiphasig: Sedation, Erregung, Koma mit kardio-respiratorischer Insuffizienz.

Beim Kind sind die zentral erregenden und anticholinergen Wirkungen deutlicher ausgeprägt als beim Erwachsenen.

Vergiftungsbild

Sedierung, Mattigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ohrensausen, teilweise Blässe; auch rotes, geschwollenes Gesicht. Gastrointestinale Erscheinungen wie Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit.

Mundtrockenheit, Miktionshemmung, Blutdruckabfall oder -anstieg, Muskelzittern, Reflexsteigerung, in anderen Fällen Reflexabschwächung. Mydriasis, träge Pupillenreaktion, verschwommenes Sehen.

Bei Kleinkindern und Kindern zentralnervöse Symptome. Exzitation evtl. mit Halluzinationen möglich, Desorientiertheit, Unkoordiniertheit, Muskelzuckungen, Hyperpyrexie, tonisch-klonische Krämpfe möglich.

Bei großen Dosen: Koma, Herz- und Kreislaufversagen.

b) Therapie bei Intoxikationen

Bei Intoxikationen sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden, wobei insbesondere auf Stabilisierung der Atmung und des Herz-Kreislauf-Systems geachtet werden muß.

Allgemeine Richtlinien für die Behandlung

Symptomatische Therapie. Bei Exzitation und Krämpfen Diazepam-Gabe.

Antidote und spezielle Möglichkeiten der Gifentfernung

Weder die forcierte Diurese, noch die Peritoneal- oder Hämodialyse fördern die Ausscheidung in nennenswertem Maß. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei Koma und Krämpfen kann Physostigminsalicylat versucht werden.

Besonders zu beachten

Bei dem sehr seltenen hyperkinetischen Syndrom (extrapyramidale Symptomatik) ist Gabe von Biperidenlactat 0,04 mg/kg i.m. oder sehr langsam i.v. in 5%/iger Traubenzuckerlösung angezeigt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiallergikum

ATC-Code: R06AB03

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Vergleich der wirksamen Dosierungen im pharmakologischen Experiment bei parenteraler und oraler Verabreichung läßt eine gute Resorption des Wirkstoffes erwarten.

Verabreichung von 0,25 mg/kg KG p.o. beim Hund führt zur Erzielung maximaler Blutkonzentration in weniger als einer Stunde. Zwischen der ersten und der vierten Stunde werden 2,5 µg/ml/h eliminiert, nach intravenöser Gabe der gleichen Dosierung werden nach einer Stunde Blutspiegel von 40 µg/ml verglichen mit 9 µg/ml bei oraler Gabe erreicht.

Die Eliminationskinetik erfolgt in den ersten vier Stunden einer Reaktion erster Ordnung mit einer Geschwindigkeitskonstante von 0,5 bis 0,62 h⁻¹. Dimetindenmaleat wird zum Teil unverändert im Harn ausgeschieden.

Die geringen Dosierungen und die analytischen Limitationen schränken die Erhebung der traditionellen pharmakokinetischen Parameter mit grosser Genauigkeit ein. Die systemische Verfügbarkeit von Dimetindenmaleat nach Gabe von Fenistil Tropfen beträgt etwa 70%. Maximale Blutspiegel werden aber bei unretardierten Formen nach oraler Applikation innerhalb von 1–2 h erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 90% im Konzentrationsbereich von 0,2–5 µmol. Die Serumclearance nach intravenöser Applikation und damit die Verteilung in die Gewebe ist ein sehr schneller Prozess. Die Serumgehalte an Dimetindenmaleat fallen innerhalb von 25 Minuten um ca. den Faktor 100. Die Metabolisierung führt zur Hydroxylierung und Methoxylierung von Dimetinden. Der Wirkstoff sowie auch die Metaboliten werden sowohl biliär als auch renal ausgeschieden. Die mit dem Harn eliminierte Fraktion von Dimetinden hängt aufgrund der basischen Natur der Substanz im wesentlichen vom pH-Wert des Harnes ab. Nach intravenöser Applikation werden ca. 9 % der Dosis renal eliminiert. Die Werte für die orale Applikation liegen etwas niedriger, aber in der gleichen Größenordnung. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach intravenöser Gabe sowie Verabreichung oraler, nichtretardierter Formen im Mittel 6,3 Stunden. Für Fenistil-Retard Tabletten ergibt sich eine verlängerte Halbwertszeit von 11 Stunden, bedingt durch die langsamere Freisetzung der im Kern enthaltenen 1,75 mg Dimetindenmaleat. Die Eliminationskinetik nach wiederholter Gabe von Fenistil-Retard Tabletten verläuft linear. Es wurde keine Kumulation beobachtet.

Die Erhebung des Wirkungs-Zeit-Profiles im klinisch-pharmakologischen Modell (histamininduzierte Quaddel bzw. Erytheme) ergibt für die retardierte Darreichungsform des Dimetindenmaleats eine Wirkungsdauer von mehr als 24 Stunden. Dies gilt analog für Fenistil Tropfen.

Der Hauptmetabolit von Dimetindenmaleat nach Inkubation in vitro mit Lebermikrosomen verschiedener Säugetierspezies (einschließlich Mensch) konnte als 6-Hydroxydimetinden charakterisiert werden. Dieser Metabolit wurde auch im menschlichen Harn gefunden. Zusätzlich in geringer Menge auftretende Metaboliten konnten als am Phenylring des Indenteils substituiertes Methoxy-, Dihydroxy- und Hydroxymethoxydimetinden identifiziert werden.

Bioverfügbarkeit

Die retardierte Darreichungsform des Dimetindenmaleats (Fenistil-24-Stunden Retardkapseln 4 mg) erwies sich im klinisch-pharmakologischen Modell (histamininduzierte Quaddeln bzw. Erytheme) als wirkungsäquivalent mit Fenistil Injektionslösung (4 mg) in Bezug auf die Reduktion der Quaddel- und Erythemflächen. Ebenfalls wirkungsäquivalent im selben Modell zeigten sich Fenistil Tropfen und Fenistil-Retard Tabletten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dimetindenmaleat, ein Pheninden-Derivat, ist ein Histaminrezeptorantagonist vom H₁-Typ und hemmt in vitro und in vivo die durch H₁-Rezeptoren vermittelten Histaminwirkungen. Die Hemmung tritt nach intravenöser Gabe von Fenistil bereits nach ca. 15–20 Minuten ein. Im klinisch-pharmakologischen Modell (histamininduzierte Quaddeln bzw. Erytheme) zeigte sich, dass die Wirkung einer i.v. verabreichten Einzeldosis von 4 mg Dimetindenmaleat in Bezug auf die Reduktion der Quaddel- und Erythemflächen wenigstens 12 Stunden anhält. Dimetindenmaleat aktiviert in niedrigen Konzentrationsbereichen (10⁻⁵ mol/l) den Abbau von Histamin durch Stimulation der Histaminmethyltransferase. Das Enzym wird in höheren Konzentrationen (ab 5 × 10⁻⁴ mol/l) gehemmt. Die durch Histamin ausgelösten Kreislaufwirkungen werden, soweit H₁-Rezeptoren betroffen sind, antagonistisch durch Dimetindenmaleat beeinflusst. Hierzu gehören der durch Histamin auslösbarer Blutdruckabfall, der Rückgang des gesamten peripheren Widerstandes, des Blutflusses in der Arteria hepatica und des Widerstandes in der Mesenterial-Arterie sowie die Erhöhung des Blutdrucks in der Portalvene. Neben der Hemmung histamininduzierter Reaktionen wurde bei höheren Konzentrationen auch eine antagonistische Aktivität von Dimetindenmaleat gegenüber Bradykinin, Serotonin und Acetylcholin beobachtet. Als Vertreter der H₁-Rezeptor-Antagonisten hat Dimetindenmaleat keinen Einfluß auf die durch Histamin erhöhte Magensaftsekretion. In Kombination mit einem H₂-Rezeptor-Antagonisten kann Fenistil durch Histaminfreisetzung ausgelöste klinische Reaktionen vermeiden.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Dimetindenmaleat die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen hemmt.

Toxikologische Eigenschaften

Die systemische Toxizität nach einmaliger Verabreichung (akute Toxizität) wurde an Ratte, Maus, Meerschweinchen und dem Hund überprüft.

Akute Toxizität von Dimetindenmaleat:

Spezies		LD ₅₀ (mg/kg KG)
Ratte	p.o.	618,24 ± 72,3 ^{a)}
	i.v.	26,8 ± 2,1 ^{a)}
	i.v. ♂	15,0 (13,8–16,4) ^{b)}
	i.v. ♀	16,5 (15,4–17,7) ^{b)}
Maus	p.o.	760 (670–940) ^{b)}
Meerschweinchen	p.o.	888,0 ± 92 ^{a)}
Hund	i.v.	40

^{a)} ± SE

^{b)} Vertrauensgrenze nach Litchfield u. Wilcoxon

Das systemische akute Vergiftungsbild nach oraler und parenteraler Gabe ist gleich. Im unteren toxischen Dosisbereich treten Sedierung, Ataxie, Tremor und Dyspnoe auf. Im höheren Dosisbereich treten hinzu tonisch-klonische Krämpfe und vermehrt die durch die schwachen anticholinergen Eigenschaften bedingten Wirkungen wie Mydriasis und vermehrte Speichelsekretion. Die akute ora-

le Toxizität wird durch Alkohol verstärkt. Bei subchronischer achtwöchiger intravenöser Verabreichung an Ratten und Hunde wurden als niedrigste reaktionslos vertragene Dosen bei der Ratte 1 und 4 mg/kg KG/Tag und beim Hund 1 mg/kg KG/Tag gefunden; die höchste geprüfte Dosierung von 16 mg/kg KG/Tag bei der Ratte lag schon im letalen Bereich. Beim Hund kam es ab 3 mg/kg KG/Tag zur Beeinflussung der Herzfunktion, Frequenzerhöhung, Verkürzung der PQ- und QT-Zeit. 9 mg/kg KG/Tag führten zum typischen Vergiftungsbild von Dimetindenmaleat. Die chronisch-orale Verabreichung von Dimetindenmaleat an Ratten über 12 Monate und an Hunde über 6 Monate ergab keine histologischen Befunde, die eine pharmakoninduzierte Schädigung nahelegen. Das Blutbild blieb während der gesamten Behandlungszeit normal.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben bis zu Dosen von 16 mg/kg/Tag bzw. 9 mg/kg/Tag i.v. keine Hinweise auf spezifisch schädigende, insbesondere teratogene Eigenschaften. Embryotoxische Wirkungen wurden erst im muttertoxischen Dosisbereich beobachtet. Bis zu einer subtoxischen Dosis von 9 mg/kg/Tag i.v. wurde bei männlichen und weiblichen Ratten keine Beeinflussung der Fertilität und der Zuchtleistung festgestellt. Für den Menschen liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und der Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht.

Prüfungen auf tumorigene Wirkung (Kanzerogenitätsstudien) wurden mit Dimetinden nicht durchgeführt.

Mutagenitätsuntersuchungen in vivo und in vitro verliefen negativ.

Fenistil Injektionslösung erwies sich nach mehrwöchiger intraarterieller, intravenöser und intramuskulärer Gabe beim Hund sowie intraarterieller Verabreichung beim Kaninchen als lokal gut verträglich. Hämolytische Eigenschaften sind bei Anwendung therapeutisch relevanter Dosen nicht zu erwarten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke; Natriumchlorid; Salzsäure 3,6 %.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit


3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung:

 5 Brechampullen zu 4 ml Injektionslösung

Klinikpackung:

50 (10 × 5) Brechampullen zu 4 ml Injektionslösung

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

Untersuchungen zur pharmazeutischen Kompatibilität von Fenistil Injektionslösung (Dimetindenmaleat 1mg/ml in 4 ml Ampulle) in 100 ml 0,9% NaCl-Lösung und Fenistil Injektionslösung (Dimetindenmaleat 1mg/ml in 4 ml Ampulle) mit Ranitidin i.v. (50 mg/5 ml Ampulle in gereinigtem Wasser) als Mischinfusionslösungen in 100 ml 0,9% NaCl-Lösung ergaben, dass die untersuchten Mischungen bei Temperaturen von 25 °C und 30 °C innerhalb von 36 Stunden keine relevanten Konzentrationsänderungen der jeweiligen Mischungspräparate aufwiesen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Consumer Health GmbH
81366 München

Novartis Consumer Health GmbH
Zielstattstr. 40
81379 München
Telefon: (089) 78 77-0
Telefax: (089) 78 77-4 44

8. Zulassungsnummer

1457.00.00

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

03.03.1981/18.06.2001

10. Stand der Information

Juli 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

A 57-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin