

1. Bezeichnung des Arzneimittels**Vivinox® Sleep Schlafdragees**

1 überzogene Tablette (Dragee) enthält 25 mg Diphenhydraminhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative ZusammensetzungWirkstoff:

1 Dragee enthält 25 mg Diphenhydraminhydrochlorid

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tablette (Dragee)

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**Dosierung:

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 25 bis 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid. Die Dosis von 50 mg sollte nicht überschritten werden.

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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Vivinox Sleep Schlafdragees behandelt werden.

Art und Dauer der Anwendung:

Die Dragees werden abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen.

Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7–8 Stunden) gewährleistet sein.

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 gegenüber Diphenhydraminhydrochlorid, gegenüber anderen Antihistaminika, Weizenstärke oder einem der weiteren Bestandteile des Arzneimittels
- akutes Asthma bronchiale
- Engwinkelglaukom
- Phäochromocytom
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Epilepsie
- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- Bradykardie

- angeborenes langes QT-Syndrom oder andere klinisch signifikante kardiale Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen
- die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder Monoaminoxidase-Hemmern
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vivinox® Sleep Schlafdragees dürfen nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- eingeschränkter Leberfunktion
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale
- Pylorusstenose oder Achalasie der Cardia

Vor Beginn einer Behandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid sollten gegebenenfalls spezifisch zu behandelnde Ursachen der Schlaflosigkeit abgeklärt werden.

Toleranzentwicklung

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

Abhängigkeit

Wie auch bei anderen Sedativa/Hypnotika kann die Einnahme von Diphenhydramin 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.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden einer Behandlung mit Vivinox® Sleep Schlafdragees können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sowie der seltenen Fructose-Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Vivinox® Sleep Schlafdragees nicht einnehmen.

Weizenstärke kann geringe Mengen Gluten enthalten, die aber auch für Patienten, die an Zöliakie leiden, als verträglich gelten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Vivinox® Sleep Schlafdragees darf kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Diphenhydraminhydrochlorid in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

Vivinox® Sleep Schlafdragees dürfen nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern gegeben 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 Vivinox® Sleep Schlafdragees mit anderen Medikamenten, die ebenfalls Diphenhydramin enthalten, einschließlich derer, die lokal angewendet werden, ist zu vermeiden.

Die anticholinerge Wirkung des Wirkstoffes Diphenhydramin kann durch Arzneistoffe mit ähnlicher Wirkung wie Atropin, Biperiden, trizyklische Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmer verstärkt werden. Es können eine Erhöhung des Augeninnendruckes, Harnverhalt oder eine u. U. lebensbedrohliche Darmblähung auftreten.

Die Anwendung von Vivinox® Sleep Schlafdragees 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, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen (z.B. bestimmte Diuretika) ist zu vermeiden (s. Kapitel 4.3, 4.9 und 5.3).

Der in Vivinox® Sleep Schlafdragees enthaltene Wirkstoff Diphenhydraminhydrochlorid kann bei Allergie-Tests möglicherweise zu falsch-negativen Testergebnissen führen und sollte daher mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Diphenhydramin ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert und darf daher unter diesen Umständen nicht angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, das Produkt 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 4 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.

Diphenhydraminhydrochlorid geht in die Muttermilch über und hemmt die Laktation.

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

Nach Einnahme von Vivinox® Sleep Schlafdragees dürfen keine Fahrzeuge geführt oder gefährliche Maschinen bedient werden. Auch am Folgetag können sich Sedierung und beeinträchtigtes Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt im besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (s. Kapitel 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrundegelegt:

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)

Erkrankungen der Haut:

Überempfindlichkeitsreaktionen, Lichtempfindlichkeit der Haut

Muskel und Skelett:

Muskelschwäche

Erkrankungen des Nervensystems und der Psyche

Häufig: Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit und Konzentrationsstörungen am Folgetag, Schwindel, Kopfschmerzen, „paradoxe Reaktionen“ wie Erregung, Angstzustände, Ruhelosigkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Zittern

Erkrankungen der Augen:

Sehstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks

Erkrankungen des Verdauungstraktes:

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; „anticholinerge Effekte“, wie Verstopfung, Sodbrennen

Erkrankung des Urogenitaltrakts:

Beschwerden beim Wasserlassen

Erkrankungen des Blutes:

Blutbildveränderungen

Erkrankungen des Leber-Gallesystems:

Gelbsucht (cholestatischer Ikterus)

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems:

Herzrhythmusstörungen (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG). Hypertonie und Hypotonie wurden berichtet.

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

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 sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Tachykardie, Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervallverlängerung, wo-

bei Torsades de Pointes nicht ausgeschlossen werden können, Kreislaufstillstand, Hypertonie, Hypotonie). Auch Rhabdomyolysen sind beobachtet worden. Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, Oligurie, Anurie) und eine metabolische Azidose auf. Insbesondere bei Kindern können die erregenden ZNS-Effekte im Vordergrund stehen.

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 der 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.

Auf Grund 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

ATC Code: N05CM

Das Ethanolamin-Derivat Diphenhydraminhydrochlorid blockiert kompetitiv und reversibel die Wirkungen endogenen Histamins an den H₁-Rezeptoren und findet deshalb als Antihistaminikum Verwendung. Darüber hinaus hat Diphenhydramin sedative, anticholinerge (antimuskarinerge) und lokal-anästhetische Effekte, so dass der Wirkstoff auch als Sedativum und 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 auf Grund 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 oxydiert 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⁺-Kanal blockiert und die Aktionspotentiale verlängert. Daher kann Diphenhydramin bei Vorliegen von weiteren begünstigenden Faktoren potentiell Torsade de Pointes-Arhythmien 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 tumorproduzierendes 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

Lactose-Monohydrat; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); mikrokristalline Cellulose; Maisstärke; Arabisches Gummi; Sucrose; Talkum; Macrogol 6000; Macrogolstearat (Ph.Eur.); Titandioxid; Calciumcarbonat; Reisstärke; Weizenstärke; gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 20 Dragees.
Originalpackung mit 50 Dragees.

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

Keine

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Gerhard Mann
Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165–173
13581 Berlin
Telefon (030) 330 93-5055
Telefax (030) 330 93-357
E-Mail: dmp@bausch.com

8. Zulassungsnummer

51827.00.00

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

01.04.2003

10. Stand der Information

Oktober 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Mitvertrieb durch:

Bausch & Lomb GmbH
Brunsbütteler Damm 165–173
13581 Berlin
Telefon: (030) 330 93-5055
Telefax: (0800) 09 09 490-94 (*gebührenfrei*)
E-Mail: dmp@bausch.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin