

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Diphenhydramin-Hevert

Injektionslösung

Wirkstoff:

Diphenhydraminhydrochlorid 20 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle zu 2 ml enthält

Diphenhydraminhydrochlorid 20 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Kinetosen (z. B. Reisekrankheit) wenn eine orale Behandlung nicht möglich ist.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet werden bei Erwachsenen als Einzeldosis bis zu 2 Ampullen Diphenhydramin-Hevert (entsprechend 40 mg Diphenhydraminhydrochlorid) intramuskulär oder langsam intravenös (max. 25 mg/min) injiziert.

Die Tageshöchstdosis von 3-mal 2 Ampullen (entsprechend 120 mg Diphenhydraminhydrochlorid) sollte nicht überschritten werden.

Hinweis:

Der gegebenenfalls nicht verwendete Ampulleninhalt ist zu verwerfen.

Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen und intramuskulären Injektion.

Eine mehr als 2 Wochen andauernde Anwendung von Diphenhydramin-Hevert sollte nicht ohne medizinischen Rat erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Diphenhydramin, gegenüber anderen Antihistaminika oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- akutes Asthma bronchiale
- Engwinkelglaukom
- Phäochromozytom
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Epilepsie
- Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
- 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 können (z. B. Antiarrhythmika der Klassen Ia oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen

- die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder Monoaminoxidase-Hemmern
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diphenhydramin-Hevert darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- eingeschränkter Leberfunktion,
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale,
- Pylorusstenose oder Achalasie der Kardia.

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin-Hevert bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb darf Diphenhydramin-Hevert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet 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 Diphenhydramin können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ggf. durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diphenhydramin darf nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern gegeben werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Diphenhydramin-Hevert 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 Augeninnendrucks, Harnverhalt oder eine u. U. lebensbedrohliche Darmlähmung auftreten.

Die Anwendung 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, Antibiotika, Cisaprid, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) ist zu vermeiden (siehe Kapitel 4.3, 4.9 und 5.3).

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Diphenhydramin-Hevert ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

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

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 599 Mutter-Kind-Paare untersucht. Es wurde eine positive Assoziation zwischen der Einnahme von Diphenhydramin und der Inzidenz von Gaumenspalten festgestellt. Bei 599 Schwangerschaften, in denen die Mütter während der ersten vier Monate Diphenhydramin einnahmen, wurden 49 Kinder mit Missbildungen geboren. Die Zahl der schweren Missbildungen (25) war gegenüber dem Erwartungswert (18,7) leicht erhöht, sodass sich ein standardisiertes relatives Risiko von 1,33 ergab. Es liegen Hinweise darauf vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydramin und Benzodiazepinen (Temazepam) fetolethal sein kann.

Nach einer längerfristigen Einnahme von Diphenhydramin 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.

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

Nach Anwendung von Diphenhydramin-Hevert 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 in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer sowie im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe auch Kapitel 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 Sehr selten ($< 1/10.000$)

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, gastro-ösophagealer Reflux, Sehstörungen oder Miktionsstörungen.

Wie auch andere H_1 -Rezeptor-Antagonisten kann Diphenhydramin das QT-Intervall im EKG verlängern (siehe auch 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 Augeninnendrucks, cholestatischen Ikterus und paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern, Schlafstörungen) berichtet worden.

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

Im Falle einer Überdosierung oder Vergiftung mit Diphenhydramin-Hevert ist in jedem Fall unverzüglich ein Arzt zu konsultieren.

Eine Überdosierung mit Diphenhydramin-Hevert ist in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Dosis – durch die verschiedenen Stadien einer Bewusstseinsstrübung gekennzeichnet, die von starker Schläfrigkeit bis zu Bewusstlosigkeit reichen kann. Daneben werden Zeichen des anticholinergen Syndroms beobachtet, bei dem die zentralen Symptome häufig im Vordergrund stehen: Psychosen (Halluzinationen), Angst- und Erregungszustände, außerdem Mydriasis, Sehstörungen, Tachykardie, Hyperthermie, heiße, gerötete Haut und trockene Schleimhäute, Obstipation und gesteigerte Krämpfe, Rhabdomyolyse (CPK-Anstieg) und Atemdepression, die nach hohen Dosen bis hin zu Atemlähmung und Herz-Kreislauf-Stillstand führen kann.

Die Therapie einer Überdosierung orientiert sich an den jeweils vorliegenden Symptomen: Bei Spasmen Diazepam, erforderlichenfalls temperatursenkende Maßnahmen, künstliche Beatmung bei drohender Atemlähmung. Als Gegenmittel bei anticholinergen Erscheinungen wird Physostigminsalicylat (nach Physostigmintest) empfohlen.

Aufgrund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diphenhydramin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein; über den Einsatz der Hämotherapie ist aber berichtet worden.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Diphenhydramin bei Überdosierung Torsade de Pointes (TdP)-Arrhythmien auslösen kann. Allerdings wurden in einer retrospektiven Studie, in der 126 dokumentierte Fälle von Patienten mit Diphenhydramin-Überdosierung untersucht wurden, keine Patienten mit Torsade de Pointes-Arrhythmien gefunden (siehe auch unter 5.3).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: H_1 -Antihistaminikum

ATC-Code: R06AA02

Diphenhydramin ist ein Ethanolamin-Derivat mit H_1 -antihistaminischen, anticholinergen und ausgeprägt zentral sedierenden Eigenschaften. Darüber hinaus wirkt Diphenhydramin antiemetisch und lokalanästhetisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Diphenhydramin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten first-pass-Metabolismus in der Leber (ca. 50%). Die sedative Wirkung setzt nach 15 bis 30 Minuten ein.

Diphenhydramin wird im Organismus – einschließlich dem ZNS – gut verteilt. Maximale Plasmaspiegel werden bei oraler Gabe nach 1 bis 4 Stunden erreicht. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 3 bis 4 l/kg. Diphenhydramin wird stark an Plasmaeiweiße gebunden, überwindet die Plazenta-Schranke und tritt in die Muttermilch über.

Diphenhydramin wird in der Leber abgebaut und über die Nieren, zum größten Teil in metabolisierter Form, ausgeschieden. Die Ausscheidung ist meist innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen.

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 Aktionspotenzialdauer verlängert. Daher kann Diphenhydramin bei Vorliegen von weiteren begünstigenden Faktoren potenziell Torsade de Pointes-Arrhythmien auslösen. Diese Vorstellung wird durch Einzelfallberichte mit Diphenhydramin gestützt.

Diphenhydramin wurde in vitro auf mutagenes Potenzial untersucht. Die Tests ergaben keine relevanten mutagenen Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial.

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

Natriumchlorid, Natriumhydroxidlösung, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

60 Monate

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen zu
10 Ampullen N 2
50 Ampullen
100 Ampullen
200 Ampullen
300 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG
In der Weiherweise 1
D-55569 Nussbaum
Telefon: (06751) 910-0
Telefax: (06751) 910-150
www.hevert.de

8. Zulassungsnummer

6345845.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19.11.2009

10. Stand der Information

September 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig