

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dolestan® forte

50 mg Tabletten

Zur Anwendung bei Erwachsenen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Dolestan® forte enthält 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

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

Dolestan® forte wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid. Diese Dosis 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.

Dolestan® forte darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (s. Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung:

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

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

Dauer der Anwendung:

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 gegen den Wirkstoff, gegen andere Antihistaminika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akutes Asthma bronchiale,
- Engwinkel-Glaukom,
- Phäochromozytom,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung,
- bei Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwüren sowie bei verengter Magen-Darm-Passage,
- bei Verengung des Harnblasenausgangs,
- 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

Dolestan® forte darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

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

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

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin im Anwendungsgebiet Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb darf Dolestan® forte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (s. Abschnitt 4.3).

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

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

Diphenhydraminhydrochlorid darf 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 Dolestan® forte 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 Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid 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. Abschnitte 4.3, 4.9 und 5.3).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dolestan® forte ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert und darf daher unter diesen Umständen nicht eingenommen werden.

Schwangerschaft

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.

Stillzeit

Diphenhydramin 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 Dolestan® forte 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 bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (s. Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Somnolenz, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, Schwindel, Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen:

Häufig: Sehstörungen.

Herzerkrankungen:

Wie auch andere H_1 -Rezeptor-Antagonisten kann Diphenhydramin das QT-Intervall im EKG verlängern (s. Abschnitte 4.3 und 5.3).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) und anticholinerge Effekte wie Mund-

trockenheit, Obstipation, gastroösophagealer Reflux.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Muskelschwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Miktionsstörungen.

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.

Nach längerfristiger täglicher Anwendung können durch plötzliches Absetzen der Therapie Schlafstörungen wieder verstärkt auftreten.

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

Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Diphenhydramin sind in erster Linie - abhängig von der aufgenommenen Menge - gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Bewusstseinsstörung bis zum Koma, Atemdepression bis Atemstillstand, Angstzustände, Halluzinationen, Erregungszustände, bis zu Krampfanfällen), gesteigerte Muskelreflexe sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Tachykardie, Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervallverlängerung, wobei Torsades de Pointes nicht ausgeschlossen werden können, Kreislaufstillstand). Auch Rhabdomyolysen sind beobachtet worden. Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäu-

te, 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 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: Andere Hypnotika und Sedativa
ATC-Code: N05CM20

Das Ethanolamin-Derivat Diphenhydraminhydrochlorid blockiert kompetitiv und reversibel die Wirkungen endogenen Histamins an den H_1 -Rezeptoren und findet deshalb als Antihistaminikum Verwendung. Darüber hinaus hat Diphenhydramin sedative, anticholinerge (antimuskarinerge) und lokalanästhetische 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 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 Plasma-eiweiße 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 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

Mikrokristalline Cellulose, Cellulosegranulat, Cellulosepulver, Kartoffelstärke, Magnesiumstearat, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu+Papier-Blisterverpackungen
20 Tabletten (N2)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2799.98.98

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig