

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Emesan® K Kinderzäpfchen, 20 mg, Rektalkapsel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Diphenhydraminhydrochlorid

1 Rektalkapsel enthält 20 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält partiell hydriertes Sojaöl (DAB), hydriertes Sojaöl (Ph. Eur.) und Phospholipide aus Sojabohnen und Macroglycerolesoleat (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Rektalkapsel

Aussehen: Die Rektalkapseln sind ockerfarben und zäpfchenförmig.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Überdosierung mit Diphenhydramin, dem Wirkstoff von Emesan® K Kinderzäpfchen, kann insbesondere bei Kindern unter 3 Jahren lebensbedrohlich sein und muss deshalb insbesondere in dieser Altersgruppe unter allen Umständen vermieden werden. Es dürfen nicht mehr als 2,72 mg/kg KG/24 Stunden gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Kleinkinder mit 8 bis 16 kg Körpergewicht:

1-mal 1 Rektalkapsel täglich (entsprechend 20 mg Diphenhydraminhydrochlorid pro Tag)

Kleinkinder mit 16 bis 39 kg Körpergewicht:

1–2-mal 1 Rektalkapsel täglich (entsprechend 20 mg–40 mg Diphenhydraminhydrochlorid pro Tag)

Hinweis:

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

Art der Anwendung

Die Rektalkapseln müssen mit dem dicken Ende voraus in den Mastdarm eingeführt werden (evtl. nach leichtem Anfeuchten mit etwas Wasser). Dadurch gleiten die Rektalkapseln leichter in den Darm und ein unerwünschtes Herausgleiten kann so verhindert werden.

Spezielle Hinweise zur Dosierung:

Zur Prophylaxe sollte zunächst eine Rektalkapsel Emesan® K Kinderzäpfchen pro Tag verabreicht werden. Beim Auftreten akuter Symptome kann die Dosis auf maximal 2 Rektalkapseln pro Tag (Kinder bis 5 Jah-

re) bzw. maximal 3 Rektalkapseln pro Tag (Kinder ab 6 Jahre) erhöht werden, wobei ein Dosierungsintervall von mindestens 4–6 Stunden eingehalten werden sollte.

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

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

Kinder mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten. Auch bei geschwächten Kindern, die u. U. besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen

4.3 Gegenanzeigen

Emesan® K Kinderzäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Antihistaminika, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- akutem Asthma bronchiale;
- Engwinkelglaukom;
- Phäochromozytom;
- 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;
- Kindern mit einem Körpergewicht unter 8 kg;
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Das Arzneimittel enthält u. a. Sojaöl. Verordnen Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Ihr Patient allergisch auf Erdnüsse oder Soja reagiert.

Kleinkinder unter 8 kg Körpergewicht

Auf Grund des hohen Wirkstoffanteils sind Emesan® K Kinderzäpfchen nicht für Kleinkinder mit einem Körpergewicht unter 8 kg geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Emesan® K Kinderzäpfchen 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 Kardial;

- 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 Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“).

Toleranzentwicklung

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

Abhängigkeit

Die 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.

Kinder und Jugendliche

Studien haben gezeigt, dass die Gabe von Dimenhydrinat/Diphenhydramin an Säuglinge und Kleinkinder zur Behandlung einer banalen Gastroenteritis keinen Vorteil im Vergleich zu einer alleinigen Substitution mit Flüssigkeit und Elektrolyten zeigt. Vor dem Hintergrund eines gehäuft Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Kindern bis drei Jahren in dieser Indikation soll Dimenhydrinat/Diphenhydramin nicht zur Behandlung einer banalen Gastroenteritis eingesetzt werden. Da Dimenhydrinat/Diphenhydramin besonders bei Kleinkindern einen Krampfanfall auslösen kann und diese Patientengruppe ebenfalls zu Fieberkrämpfen neigt, sollte Dimenhydrinat/Diphenhydramin nicht bei fieberhaften Infekten gegeben werden. Die Indikation ist bei Kindern bis drei Jahren streng zu stellen. Die empfohlene Höchstdosis darf bei dieser Altersgruppe auf keinen Fall überschritten werden.

Insbesondere bei Kleinkindern können nach Diphenhydramin auch paradoxe Reaktionen (Unruhe, Erregung, Angstzustände) auftreten. Deshalb ist bei dieser Altersgruppe besondere Vorsicht erforderlich und zurückhaltend zu dosieren. Auch geschwächte Kinder und Kinder mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Macroglycerolesoleat (Ph. Eur.) kann Schleimhautreizungen hervorrufen.

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.

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

Die Kombination mit **anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln** (Narkotika, Anxiolytika/Sedativa, Hypnotika, opioidhaltigen Analgetika, Antidepressiva oder Antiepi-

leptika) kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung führen und sollte daher kritisch erwogen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Emesan® K Kinderzäpfchen 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 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 (siehe Abschnitte 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Schwangerschaft

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

Der Wirkstoff Diphenhydraminhydrochlorid (enthalten in Emesan® K Kinderzäpfchen) 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 (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
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, Tachykardie, Obstipation, gastroösophagealer Reflux, Sehstörungen oder Miktionsstörungen.

Wie auch andere H₁-Rezeptor-Antagonisten kann Diphenhydramin das QT-Intervall im EKG verlängern (siehe Abschnitte 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, Leberfunktionsstörungen (cholestatischer Ikterus) und paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern, Schlafstörungen) berichtet worden.

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

Partiell hydriertes Sojaöl (DAB), hydriertes Sojaöl (Ph. Eur.) und Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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 (Bewusstseinstörung 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 rever-

sibel 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 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.

Biotransformation

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⁺-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 tumorerzeugendes 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

raffiniertes Rapsöl, Gelatine, partiell hydriertes Sojaöl, Glycerol 85%, hydriertes Sojaöl, gelbes Wachs, Sojalecithin 54–63% Sojaphosphatide enthaltend, Macrogolglycerolricinoleat (Ph. Eur.), Macrogol 20000, Glycerolmonooleate, Macrogol 1500, Talkum, Polyvinylacetat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen

5 Rektalkapseln N 1
 10 Rektalkapseln N 2

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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 Straße 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: +49 30 71094-4200
 Fax: +49 30 71094-4250

8. Zulassungsnummer

6389624.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15.02.2005

10. Stand der Information

09/2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin