Version 04.1, 02/2020

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betadorm-D 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde und beidseits abgeflachte Tabletten mit abgeschrägten Kanten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Betadorm-D wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid (entspricht 1 Tablette).

Die Tagesgesamtdosis von 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten. Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Betadorm-D darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Eine Tablette wird abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise 1 Glas 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 gegen den Wirkstoff, andere Antihistaminika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akutes Asthma bronchiale,
- Engwinkelglaukom,
- Phäochromozytom,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung,
- Harnverhaltung,
- Epilepsie,
- Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie,
- Bradykardie,
- angeborenes langes QT-Syndrom oder andere klinisch signifikante kardiale Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien),
- 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 (z. B. bestimmte Diuretika),
- gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder Monoaminooxidase-Hemmern,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Einnahme von Betadorm-D kann bei Patienten Erregbarkeit verursachen.

Betadorm-D darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit
- eingeschränkter Leberfunktion,
- bestimmten Atemwegserkrankungen wie einem Emphysem, chronischer Bronchitis, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale,
- einer Pylorusstenose oder Achalasie.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphenhydramin im Anwendungsgebiet Schlafstörungen liegen bei Kindern und Jugendlichen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb darf Betadorm-D bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

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

<u>Abhängigkeit</u>
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.

<u>Rebound-Schlaflosigkeit</u>

Beim Beenden einer Behandlung mit Diphenhydramin können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen vorübergehend wieder auftreten. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung gegebenenfalls 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.

Diphenhydramin darf nicht zusammen mit Monoaminooxidase-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 Betadorm-D mit anderen Arzneimitteln, 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 Monoaminooxidase-Hemmer verstärkt werden. Es können eine Erhöhung des Augeninnendrucks, Harnverhaltung oder eine unter Umständen 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 oder zu einer Hypokaliämie führen, 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

Betadorm-D ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und darf daher unter diesen Umständen nicht eingenommen werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten deshalb darauf hingewiesen werden, das Präparat abzusetzen, wenn sie schwanger werden möchten oder glauben, schwanger zu sein.

<u>Schwangerschaft</u>
In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 599 Mutter-Kind-Paare untersucht. Es gab eine positive Assoziation zwischen der Einnahme von Diphenhydramin und der Inzidenz von Gaumenspalten. 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, so dass sich ein standardisiertes relatives Risiko von 1,33 ergab. Es liegen Hinweise vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydramin und Benzodiazepinen (Temazepam) fetoletal sein kann. Nach einer längerfristigen Einnahme von Diphenhydramin während der Schwangerschaft wurden bei Neugeborenen 2 bis 8 Tage nach der Geburt Entzugssymptome beobachtet.

<u>Stillzeit</u>
Diphenhydramin geht in die Muttermilch über und hemmt die Laktation.

<u>Fertilität</u>
Über den Einfluss von Betadorm-D auf die Humanfertilität liegen keine Daten vor.

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

Betadorm-D hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Einnahme von Betadorm-D dürfen daher keine Fahrzeuge geführt oder gefährliche Maschinen bedient werden. Auch am Folgetag können noch psychomotorische Beeinträchtigungen und merkliche Schläfrigkeit durch Betadorm-D auftreten. Dies kann sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt (soweit Angaben zur Häufigkeit aus der Literatur hervorgehen):

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

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde in Zusammenhang mit der Behandlung mit Diphenhydramin berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Veränderungen des Blutbildes

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Verwirrtheitszustände, Reizbarkeit und Nervosität
Selten: paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Angst, Tremor und Schlafstörungen)
Nicht bekannt: Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Sedierung, Somnolenz
Häufig: Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, Schwindelgefühl, Muskelschwäche und Kopfschmerzen
Gelegentlich: Insomnie
Nicht bekannt: Koordinationsstörungen, Krampfanfälle und Parästhesien

Augenerkrankungen
Häufig: Sehverschlechterungen
Nicht bekannt: Schleiersehen und Erhöhung des Augeninnendrucks

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen
Nicht bekannt: Hypotonie, Palpitationen, Tachykardie und Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Häufig: trockener Hals

Nicht bekannt: Beschwerden in der Brust und trockene Nasenschleimhaut

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Schmerzen im Oberbauch, Obstipation und gastroösophagealer Reflux
Nicht bekannt: Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: cholestatischer Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Gelegentlich: Ausschlag
Nicht bekannt: Juckreiz, Urtikaria und eine erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Störungen bei der Entleerung der Harnblase
Nicht bekannt: Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie

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
Überdosierungen mit Diphenhydramin sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Bewusstseinstrübung bis zum Koma, Atemdepression bis zum Atemstillstand, Angstzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen, Delirium, Psychosen, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen), gesteigerte Muskelreflexe sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Tachykardie, Hypotension, QRS-Aufweitung, Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervallverlängerung, wobei Torsades de Pointes nicht ausgeschlossen werden kann, Kreislaufstillstand).

Auch Rhabdomyolysen und Niereninsuffizienz sind beobachtet worden.

Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, Hitzewallungen, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, verminderte Darmgeräusche, Harn-Retention, Oligurie, Anurie), Somnolenz, milde Hypertension, Übelkeit, Erbrechen und 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 Arzneimittel (kein Adrenalin!) und gegebenenfalls Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen unter Umständen Natriumhydrogencarbonat bzw. -laktat kommen.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung. Jedoch ist Physostigmin in Patienten mit einem weiten QRS-Komplex, Bradykardie, Asthma und Lungenerkrankungen kontraindiziert.

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Das Ethanolamin-Derivat Diphenhydramin 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 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. Die Pharmakodynamik der Sedation korrelierte mit den Höchstkonzentrationen des Arzneimittels während der Absorption und der Alpha-Verteilungsphase. 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. Die Pharmakokinetik von Diphenhydramin folgt einem zwei-kompartimenten Modell, in welchem sich die Verteilung oder die Alpha-Phase über die ersten acht bis zehn Stunden zeigt. 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. Bei Erwachsenen mit Lebererkrankungen ist die Proteinbindung geringer, aber das Verteilungsvolumen von Diphenhydramin ist mit gesunden Erwachsenen vergleichbar.

Nach einmaliger oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel (30 bis 83 ng/ml) nach durchschnittlich 2,3 (1 bis 4) Stunden erreicht.

Biotransformation
Die First-Pass-Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von 72 % ± 8 %. 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 Stunden) 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.

Diphenhydramin wurde *in-vitro* und *in-vivo* auf genetische Toxizität (Mutagenität und Zytogenität) untersucht. Die Tests ergaben keine relevanten mutagenen und zytogenen 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. Aus zwei durchgeführten Maus-embryonal-fetalen Entwicklungsstudien konnte gefolgert werden, dass mit der Gabe von hohen Dosen von Diphenhydramin, welche offensichtliche Anzeichen von fetalen und maternalen Toxizität produzieren, es zu einem Anstieg der Inzidenz von Gaumenspalten kommt. Andere embryonal-fetale Entwicklungsstudien in Ratten, Mäusen und Kaninchen zeigten keine statistisch signifikanten teratogenen Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke (Kartoffelstärke), Cellulosepulver, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Betadorm-D sind weiße, runde und beidseits abgeflachte Tabletten mit abgeschrägten Kanten. Betadorm-D ist in PVC/Al-Blistern verpackt und in Packungen mit 10 (N1) und 20 Tabletten (N2) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Heidenheimer Straße 55/1
89075 Ulm
Telefon: (0731) 7047-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

446.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Februar 1979
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Weitere Angaben:

Versionscode: F03