

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calmaben Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

53,9 mg Sucrose pro überzogene Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Bikonvexe, runde, glänzende, glatte, weiße überzogene Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Calmaben ist ein Schlafmittel zur Kurzzeitbehandlung von Ein- und Durchschlafstörungen verschiedener Genese (Unruhe, Nervosität, Erschöpfung).

Aufgrund seiner ausgeprägten hypnotischen und sedierenden Wirkungen erleichtert Calmaben das Einschlafen und verlängert die Schlafdauer. Die hypnotische Wirkung tritt im Allgemeinen 30 Minuten nach der Einnahme ein.

Calmaben wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Hinweis:

Nicht alle Schlafstörungen bedürfen der Anwendung von Schlafmitteln. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können auch durch andere Maßnahmen oder eine Behandlung der Grunderkrankung beeinflusst werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Calmaben ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet (siehe auch Abschnitt 4.3.).

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren nehmen 1 Dragee 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit ausreichend alkoholfreier Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) ein.

Eine ausreichende Schlafdauer von 7 bis 8 Stunden soll gewährleistet sein, um das Risiko von Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, insbesondere der Verkehrstüchtigkeit, am folgenden Morgen zu vermindern.

Diphenhydraminhydrochlorid soll nicht höher dosiert werden (nicht mehr als ein Dragee einnehmen). Die Behandlungsdauer soll so kurz wie möglich sein.

Bei länger dauernden Schlafstörungen soll das Präparat spätestens nach zweiwöchiger täglicher Einnahme abgesetzt und die Notwendigkeit der Anwendung erneut geprüft werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Antihistaminika ähnlicher chemischer Struktur oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6.)
- Kinder unter 12 Jahren
- akuter Asthmaanfall
- Phäochromozytom
- Engwinkelglaukom
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Anfallsleiden (Epilepsie)
- Bradykardie, Herzrhythmusstörungen
- angeborenes langes QT-Syndrom
- gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall im EKG verlängern können, wie z.B. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III
- Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
- gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern
- gleichzeitige Einnahme von Alkohol
- gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die Diphenhydraminhydrochlorid oder andere H₁-Antihistaminika enthalten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Calmaben sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Asthma.
- stenosierender Magen- oder Duodenalulcera, Pylorus-, Duodenalobstruktion.
- Tachykardie, kardialer Dysfunktion.
- eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion.
- Hyperthyreose.
- einem Alter über 65 Jahren (verstärkte Nebenwirkungen).
- erhöhtem Augendruck.

Calmaben schränkt die Wachsamkeit ein und sollte nicht nach Mitternacht verabreicht werden, wenn am nächsten Morgen die Aufmerksamkeit voll beansprucht wird.

Bei Jugendlichen können zudem Erregungszustände auftreten.

Calmaben enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid und zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Psychopharmaka, Schlafmitteln, Narkosemitteln und opioidhaltigen Schmerzmitteln kann zu einer nicht vorhersehbaren, gegenseitigen Verstärkung der Wirkungen

führen. Dies beeinflusst die Reaktionsfähigkeit, Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen (siehe 4.7).

Calmaben darf nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von zentral erregenden Arzneimitteln (z.B. Aufputschmittel) kann der Wirkung von Diphenhydraminhydrochlorid entgegenwirken.

Die anticholinergen Eigenschaften von Diphenhydraminhydrochlorid können durch andere anticholinerge Substanzen wie Atropin, Biperidin, trizyklische Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmer verstärkt werden. Es können dadurch eine lebensbedrohliche Darmlähmung, Harnverhaltung oder eine akute Erhöhung des Augeninnendruckes auftreten.

Die gleichzeitige Einnahme von MAO (Monoaminoxidase)-Hemmern und Diphenhydraminhydrochlorid kann zu einem Blutdruckabfall führen und die zentralnervösen Funktionen und die Atmungsfunktion stören (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid und blutdrucksenkenden Arzneimitteln (wie Guanabenz, Clonidin, Methyldopa) kann zu verstärkter Müdigkeit führen.

Diphenhydraminhydrochlorid ist ein Inhibitor des Enzyms Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6). Die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen.

Die zusätzliche Verabreichung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall im EKG verlängern können (z.B. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III), muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Calmaben verstärkt die Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin und anderen Sympathomimetika.

Bei Allergietests kann Calmaben zu falsch-negativen Testergebnissen führen. Es soll daher mindestens 72 Stunden vorher abgesetzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Calmaben darf während der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Diphenhydraminhydrochlorid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über, wobei keine genauen Konzentrationen in der Muttermilch bekannt sind. Diphenhydraminhydrochlorid hemmt die Laktation.

Entzugssymptome bei Neugeborenen wurden 2 bis 8 Tage nach der Geburt nach einer längerfristigen Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid während der Schwangerschaft beobachtet.

Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder glauben, schwanger zu sein, sollen darauf hingewiesen werden, das Arzneimittel abzusetzen (siehe auch Abschnitt 5.1. Klinische Wirksamkeit und Sicherheit).

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

Calmaben hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Calmaben verursacht Schläfrigkeit, verringert das Reaktionsvermögen und setzt damit die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen herab. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Bei nicht ausreichender Schlafdauer nach Einnahme von Calmaben ist die Wahrscheinlichkeit einer Bewusstseins Einschränkung erhöht und es ist daher mit einem eingeschränkten Reaktionsvermögen zu rechnen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde 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).

Es können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Blutbildveränderungen (Granulozytopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Somnolenz, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Konzentrationsstörungen während des Folgetages, besonders bei unzureichender Schlafdauer nach Arzneimittelleinnahme.

Sehr selten: Paradoxe Reaktionen in Form von zentraler Erregung wie Unruhe, Reizbarkeit, Nervosität, Schlaflosigkeit, Angst, und Tremor

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen

Sehr selten: Erhöhung des Augeninnendruckes

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Kreislauf labilität

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Eindickung des Bronchialsekretes, Spannungsgefühl in der Brust

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Emesis, Diarrhö, Obstipation, gastroösophagealer Reflux)

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberfunktionsstörungen (cholestatischer Ikterus) wurden in einigen Fällen unter der Therapie mit Antihistaminika beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Trockenheit von Mund, Nase und Rachen

Selten: allergische Hautreaktionen, Kontaktdermatitis und Lichtempfindlichkeit der Haut (direkte Sonneneinstrahlung meiden!)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen

Nach längerer Anwendung von Diphenhydraminhydrochlorid können durch plötzliches Absetzen Schlafstörungen wieder vorübergehend auftreten.

Eine Abhängigkeit nach langfristiger, nicht sachgerechter Einnahme ist wie bei anderen Schlafmitteln möglich.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome:

Die Reaktionen einer Überdosierung variieren von ZNS-Stimulierung (Erregung, Angstzustände, Tremor, Muskelkrämpfe, Halluzinationen) über ZNS-Depression (Sedierung, Somnolenz, Hypotonie, Atemdepression) bis hin zu einer der Atropin-Vergiftung ähnelnden Symptomatik mit Mundtrockenheit, Mydriasis, Tachykardie, Arrhythmie, Kreislauf- und Atemstillstand. Rhabdomyolysen wurden selten nach Überdosierung mit Diphenhydraminhydrochlorid beschrieben.

Kinder sind besonders gefährdet.

Therapiemaßnahmen:

Die Intoxikation wird bei Kindern und Erwachsenen gleich behandelt. Die Therapie erfolgt symptomatisch unter klinischer Überwachung durch unterstützende Maßnahmen wie künstliche Beatmung, intravenöse Flüssigkeitsgaben und äußere Kühlung bei Überwärmung.

Eine Magenentleerung sollte durchgeführt werden; eine Magenspülung kann auf Grund der anticholinergen Eigenschaften von Diphenhydraminhydrochlorid auch Stunden nach der Überdosierung Vorteile bringen.

Bei Blutdruckabfall können Vasopressoren (kein Adrenalin!), bei Krämpfen Diazepam (i.v.) gegeben werden.

Als Gegenmittel wird Physostigminsalicat (0,02 bis 0,06 mg/kg Körpergewicht i.v.) nach Physostigmintest empfohlen.

Keine Stimulantien geben!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Psycholeptika, Hypnotika und Sedativa, andere Hypnotika und Sedativa
ATC-Code: N05CM

Wirkmechanismus

Calmaben enthält das klassische H₁-Antihistaminikum Diphenhydraminhydrochlorid.

Als H₁-Rezeptorenblocker hebt Diphenhydraminhydrochlorid kompetitiv die Wirkung von Histamin an den H₁-Rezeptoren auf. Über H₂-Rezeptoren vermittelte Wirkungen des Histamins (z.B. Erhöhung der Magensaftsekretion) bleiben hingegen unbeeinflusst.

Pharmakodynamische Wirkungen

Neben antihistaminischen und antiallergischen Effekten entfaltet Diphenhydraminhydrochlorid auch sedierende und antiemetische sowie anticholinergische (parasympatholytische, spasmolytische) und antipruriginöse Wirkungen. Diphenhydraminhydrochlorid weist zudem einen atropinartigen Effekt und eine antikonvulsive Wirkung auf. Bei entsprechend disponierten Patienten und Überdosierung können aber Konvulsionen auftreten.

Darüber hinaus wurde ein lokalanästhetischer Effekt beschrieben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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, sodass sich ein standardisiertes relatives Risiko von 1,33 ergab. Es liegen Hinweise vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Diphenhydraminhydrochlorid und Benzodiazepinen (Temazepam) fetotoxal sein kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diphenhydraminhydrochlorid ist sehr gut in Wasser löslich und wird schnell resorbiert mit maximalen Plasmaspiegeln zwischen 1 und 4 Stunden nach einmaliger oraler Gabe. Die Bioverfügbarkeit von Diphenhydraminhydrochlorid nach oraler Gabe liegt zwischen 42 und 72 %.

Wirkungseintritt nach einmaliger oraler Gabe von 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid: 15 bis 30 Minuten. Wirkungsdauer: 4 bis 6 Stunden. Verteilung

Diphenhydramin verteilt sich rasch im Körper, überwindet die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazenta und tritt in die Muttermilch über. 70 bis 85 % Diphenhydramin werden an Plasmaproteine gebunden, weniger bei Leberzirrhose.

Biotransformation, Elimination

Diphenhydramin wird zu 50 % in der Leber metabolisiert, als inaktiver Hauptmetabolit wurde demethyliertes Diphenhydramin (DMDP) im Harn nachgewiesen. Weniger als 4 % werden

unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung der Metaboliten von Diphenhydramin im Urin lag bei 64 % nach einer einmaligen oralen Gabe von 100 mg und 49 % nach wiederholter oraler Gabe von 50 mg innerhalb von 96 Stunden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt $9,2 \pm 2,5$ Stunden. Bei Kindern ist die Eliminationshalbwertszeit kürzer ($5,4 \pm 1,8$ Stunden), bei älteren Patienten ($13,5 \pm 4,2$ Stunden) sowie bei Patienten mit Leberzirrhose ($15,2 \pm 1,5$ Stunden) verlängert.

Die Gesamtkörper-Clearance nimmt mit zunehmendem Alter ab. Nach einer oralen Einzeldosis ($1,25 \text{ mg/kg KG}$) betrug die Clearance bei Kindern 49 ml/min/kg , bei jungen Erwachsenen 23 ml/min/kg , und bei älteren Patienten 12 ml/min/kg .

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Akute Toxizität

Beim Menschen wurden letale Dosen von 10 mg/kg Körpergewicht bei Kindern und 40 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen berichtet (siehe auch Abschnitt Überdosierung/Symptome und Therapiemaßnahmen).

In *in-vitro*-elektrophysiologischen Untersuchungen bei Konzentrationen, die ca. um den Faktor 40 über den therapeutisch wirksamen Konzentrationen liegen, hat Diphenhydramin den rapid delayed rectifier K⁺-Kanal blockiert und die Aktionspotentialdauer verlängert. Daher kann Diphenhydramin potenziell bei Vorliegen von Faktoren, die das Auftreten von Torsade-de-Pointes-Arrhythmien begünstigen, solche auslösen. Diese Vorstellung wird durch Einzelfallberichte mit Diphenhydraminhydrochlorid gestützt.

Die LD₅₀ liegt im Tierversuch nach oraler Verabreichung bei 114 mg/kg KG (Mäuse) bzw. bei 500 mg/kg KG (Ratten).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Diphenhydramin wurde *in vitro* auf mutagenes Potential untersucht. Die Tests ergaben keine relevanten mutagenen Effekte. Langzeituntersuchungen mit Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf tumorerzeugendes Potential.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen mit bis zu 5-fach höherer Dosis verglichen mit der Dosis beim Menschen, ergaben keine Fertilitätsverringering oder Schädigung des Fötus.

Embryotoxische Effekte wurden bei Kaninchen und Mäusen in Dosierungen von mehr als 15 bis 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag beobachtet.

Langzeitstudien an Tieren zur Cancerogenität, Mutagenität und Fertilität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose, Talkum, Maltodextrin, mikrokristalline Zellulose, Copovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumcarbonat, Titandioxid (E 171), Crospovidon, Gummi arabicum, Povidon, Glycerol 85 %, Magnesiumstearat, Methylzellulose, Montanglykolwachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Alu-PVC/PVdC) zu

10 Stück im Faltkarton

30 Stück im Faltkarton

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

Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H.

6067 Absam/Tirol

Tel.: +43 5223 57926 0

E-Mail: pharma@montavit.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-23847

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. November 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

01.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig