



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)
von allen nationalen Zulassungen

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON Dr. Gerhard Lauktien
TEL +49 (0)228 99 307-5563

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 09. August 2017
GESCHZ 75.03-3822-V-17675-23315/17

**Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II,
Anhörung**

Bezug: orale und rektale Darreichungsformen Dimenhydrinat-haltiger und Diphenhydramin-haltiger Antiemetika für Kinder bis 3 Jahren

Arzneimittel: s. Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) liegen Nebenwirkungsmeldungen von derzeit 39 Fällen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen inklusive 5 Fälle mit tödlichem Ausgang bei Kleinkindern (Alter 29 Tage bis 3 Jahre) unter Behandlung mit Dimenhydrinat- bzw. Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln vor.

Wir beabsichtigen deshalb für die o.g. Arzneimittel für Kinder bis 3 Jahren Risikominimierungsmaßnahmen zur Vermeidung von Überdosierungen und zur Präzisierung der Indikation anzuordnen:

Die Ergänzungen in den Produktinformationen der Arzneimittel sollen gemäß § 28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe a) und Nr. 2a Buchstabe a) AMG angeordnet werden. Danach kann die Zulassungsbehörde anordnen, dass in die Gebrauchsinformation und in die Fachinformation Hinweise oder Warnhinweise aufgenommen werden, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten. Die Voraussetzungen liegen hier vor.

Die Textänderungen sind zur Risikominimierung geeignet und erforderlich, um den vorliegenden Erkenntnissen zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln bei Kindern bis drei Jahren Rechnung zu tragen. Die Maßnahme ist nach Bewertung aller vorliegenden Erkenntnisse erforderlich, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels aufrechtzuerhalten.

Maßnahmen:

Es wird für notwendig erachtet, die Produktinformationen von oralen und rektalen Dimenhydrinat- bzw. Diphenhydramin-haltigen Antiemetika, die für Kinder im Alter von bis drei Jahren indiziert sind, in Anlehnung an bereits umgesetzte Warnhinweise zu ändern.

Es soll ein Warnhinweis aufgenommen werden, der eine Obergrenze für die Tagesdosis per kg Körpergewicht (KG) enthält. Bei Dimenhydrinat wird diese bei 5 mg/kg KG/24 Stunden gesehen. Die pharmazeutischen Unternehmer von Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln sind aufgefordert, eine entsprechende Dosis für Diphenhydramin festzulegen, vor dem Hintergrund, dass Diphenhydramin die eigentliche Wirksubstanz ist und Dimenhydrinat nur zu etwa 56% Diphenhydramin enthält.

Folgender geänderter Wortlaut in den Produktinformationen wird vorgeschlagen:

Fachinformation:

Kapitel 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Überdosierung mit Dimenhydrinat/Diphenhydramin, dem Wirkstoff von -/-, 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 5mg/kgKG/24 Stunden gegeben werden**.*

Dieser Wortlaut sollte besonders hervorgehoben werden.

*Bei den Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln ist die Tageshöchstdosis vom pharmazeutischen Unternehmer zu ermitteln

** Die pharmazeutischen Unternehmer sind aufgefordert, die empfohlenen Dosen vor dem Hintergrund der nicht zu überschreitenden Tageshöchstdosis per kg Körpergewicht (KG) zu überprüfen und ggf. zu ändern.

Kapitel 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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 gehäuften 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.

Gebrauchsinformation

3. WIE IST -/- ANZUWENDEN?

Überdosierung mit Dimenhydrinat/Diphenhydramin, dem Wirkstoff von -/-, kann insbesondere bei Kindern unter 3 Jahren lebensbedrohlich sein und muss deshalb insbesondere in dieser Altersgruppe unter allen Umständen vermieden werden. Geben Sie Ihrem Kleinkind daher nie mehr als 5mg*/kg Körpergewicht in 24 Stunden.

Kindergewicht	Tageshöchstdosis (pro 24 Stunden)
8 kg	40 mg
16 kg	80 mg

**

Dieser Wortlaut sollte besonders hervorgehoben werden.

*Bei den Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln ist die Tageshöchstdosis vom pharmazeutischen Unternehmer zu ermitteln.

** Die pharmazeutischen Unternehmer sind aufgefordert, die empfohlenen Dosen vor dem Hintergrund der nicht zu überschreitenden Tageshöchstdosis per kg KG zu überprüfen und ggf. zu ändern.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON -/- BEACHTEN?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren kann es unter -/- zu schweren Nebenwirkungen wie zum Beispiel Krampfanfällen kommen. Die Indikation zur Behandlung sollte daher bei dieser Patientengruppe streng gestellt werden. Kleinkinder mit einfacher Magendarmgrippe oder fieberigen Infekten sollten nicht mit -/- behandelt werden. In diesen Fällen sollte aber auf eine ausreichende Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten geachtet werden.

Es wird für notwendig erachtet, die Produktinformationen von Dimenhydrinat-haltigen Arzneimitteln, deren Dosierung die zulässige Höchstdosis von 5mg/kg KG/Tag für Kinder bis drei Jahren überschreiten, wie folgt zu ändern:

Fachinformation:

Kapitel 4.3 Gegenanzeigen

70 mg feste Formulierungen: *Darf bei Kindern unter 14 kg Körpergewicht nicht angewendet werden.*

Begründung für die beabsichtigten Maßnahmen

1. UAW-Meldungen
2. Veröffentlichungen zur Sicherheit dieser Arzneimittel bei Kleinkindern
3. Beurteilung von Studien und Veröffentlichungen zum Nachweis der Wirksamkeit
4. Nutzen-Risikobewertung
5. Zusammenfassung
6. Literatur

1. UAW-Meldungen

Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte liegen zu Dimenhydrinat-haltigen und Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln Meldungen über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kindern bis drei Jahren vor, die auf eine Gefährdung dieser Altersgruppe, insbesondere bei Dosierungen oberhalb des empfohlenen Dosisbereichs und bei Gebrauch zur Behandlung einer einfachen Gastroenteritis oder eines fieberhaften Infektes, hindeuten. Da es sich bei Dimenhydrinat um Salz aus Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin handelt, bei dem das Diphenhydramin der eigentlich antiemetisch wirkende Teil ist, werden beide Substanzen (Dimenhydrinat und Diphenhydramin) im Folgenden zusammen bewertet.

Insgesamt wurden in der UAW-Datenbank 39 Fälle schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen inklusive 5 Fälle mit tödlichem Ausgang bei Kleinkindern (Alter 29 Tage bis 3 Jahre) unter Behandlung mit Dimenhydrinat- bzw. Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln berichtet (Stand 25.07.2017). Unter den Berichten über schwerwiegende Nebenwirkungen befanden sich insgesamt 6, in denen das Arzneimittel versehentlich verschluckt wurde. Bei weiteren 9 Berichten wurde die zugrunde liegende Indikation nicht genannt. Bei 14 der verbleibenden 24 Fälle und damit in der Mehrzahl der Fälle wurde das Antiemetikum zur Behandlung eines fieberhaften Infektes (in 10 Fällen näher bestimmt als Gastroenteritis) eingesetzt.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in der Altersgruppe der 0-3 Jährigen sind Krampfanfälle (N=11; „seizure“, „convulsion“), Überdosis (N=10; „overdose“, „intoxication“), Somnolenz (N=10; „somnolence“, „sleepiness“, „tiredness“, „alteration in consciousness“, „disturbed consciousness“) und Pulsänderungen (N=6, „tachycardia“, „arrhythmia“, „QT-prolongation“, „cardiac arrest“). Bei den Krampfanfällen ist diese Altersgruppe verglichen mit anderen Altersgruppen am häufigsten betroffen.

Das Nebenwirkungsprofil in dieser Altersgruppe unterscheidet sich von dem anderer Altersgruppen dahingehend, dass der Anteil der gemeldeten Überdosierungen und zentralnervöser Symptome (Krampfanfälle) in Bezug auf die Gesamtzahl der in dieser Altersgruppe gemeldeten Nebenwirkungen überproportional hoch ist.

Bei 3 der 5 Todesfälle unter Dimenhydrinat bzw. Diphenhydramin bei Kindern bis 3 Jahren wurde eine Überdosierung bzw. eine Intoxikation gemeldet. Bei 4 der 5 Todesfälle lag die Diphenhydramin-Konzentration, die in der rechtsmedizinischen Untersuchung im Herzblut (3 Fälle) bzw. im Femoralblut (1 Fall) gemessen wurde zum Teil deutlich über der bei Kleinkindern gemessenen durchschnittlichen C_{max} nach Verabreichung von 40 mg Dimenhydrinat Suppositorien³: durchschnittliche C_{max} 107ng/ml; Herzblut 1200ng/ml, 1197ng/ml und 3100ng/ml, Femoralblut 830ng/ml. Bei zwei der Fälle wurde das Arzneimittel verabreicht aufgrund einer Gastroenteritis; in zwei weiteren Fällen bei einem nicht näher bestimmten fieberhaften Infekt. Bei zwei der Fälle erlitten die Kinder einen Krampfanfall.

Dimenhydrinat bzw. Diphenhydramin kann insbesondere bei Überdosierung Krampfanfälle auslösen. Säuglinge und Kleinkinder stellen eine vulnerable Patientengruppe für das Auftreten von Krampfanfällen bei fieberhaften Infekten dar (Fieberkrämpfe). Es muss davon ausgegangen werden, dass die Anwendung eines krampfauslösenden Arzneimittels bei dieser Patientengruppe das Risiko für einen Krampfanfall zusätzlich erhöht.

2. Veröffentlichungen zur Sicherheit dieser Arzneimittel bei Kleinkindern

Bereits 2012 veröffentlichte die deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) zusammen mit der Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) ein Positionspapier, in dem auf die Gefahren von Antihistaminika der ersten Generation, insbesondere Dimenhydrinat und Diphenhydramin, bei Kleinkindern hingewiesen wurde. In der Publikation wird darauf abgehoben, dass diese Antihistaminika der ersten Generation durch Bindung an zerebrale H₁-Rezeptoren besonders bei Kindern zentralnervöse Symptome wie Benommenheit, in toxischen Dosen Halluzinationen oder Krampfanfälle und bei Säuglingen einen Atemstillstand auslösen können.

In der Monatsschrift Kinderheilkunde (Monatsschr Kinderheilkd 2013; 161:354-354) wird noch einmal das Positionspapier dahingehend kommentiert, dass Dimenhydrinat und Diphenhydramin als Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Reisekrankheit zugelassen seien, obwohl für Säuglinge und Kleinkinder keine Studien zu dieser Indikation vorlägen. Vielmehr litten in erster Linie ältere Kinder zwischen 4 und 10 Jahren unter Kinetosen, während bei Kindern unter zwei Jahren aufgrund eines nicht voll entwickelten visuellen Systems ein intersensorischer Konflikt als Ursache einer Kinetose unwahrscheinlich sei. Ebenso würden Dimenhydrinat-haltige Antiemetika bei Kindern häufig bei Gastroenteritis verordnet, obwohl auch hier der Wirksamkeitsbeleg durch klinische Studien fehle. Vielmehr zeigten Studien von Gouin et al. sowie Uhlig et al. dass die Anwendung von Dimenhydrinat bei Gastroenteritis erkrankten Kindern keine relevante Wirkung zeige.

Mehrfach beschäftigte sich die Kommission Arzneimittel für Kind und Jugendliche (KAKJ) mit dem Thema und kam schließlich unter anderem zu dem Schluss, dass in den Produktinformationen auf die Gefahren bei der Gabe an Kleinkinder und die mangelnde Wirksamkeit bei Gastroenteritis

hingewiesen werden sollte und in der Konsequenz die Indikation bei dieser Patientengruppe streng zu stellen ist (Ergebnisprotokoll der 33. Sitzung der Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) vom 23.09.2015).

3. Beurteilung von Studien und Veröffentlichungen zum Nachweis der Wirksamkeit

Bei der Indikation von Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Antiemetika „Therapie von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese“ handelt es sich um eine Behandlung von Symptomen, nicht um spezifische Erkrankungen. Die Indikation ist breit und unspezifisch insoweit als sie sich nicht auf die Ursache der Übelkeit und des Erbrechens festlegt. Häufig tritt bei Kleinkindern Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Gastroenteritis auf. Weder Dimenhydrinat noch Diphenhydramin haben einen Einfluss auf die meist virale Infektion, die der Gastroenteritis zugrunde liegt, sondern sollen lediglich die damit einhergehenden Symptome mildern. Jüngere Studien^{1,2} haben gezeigt, dass bei einer Gastroenteritis die Anwendung von Dimenhydrinat oder Diphenhydramin gegenüber der reinen Rehydratation nicht überlegen ist. Es kann sogar vermutet werden, dass die besonders bei Säuglingen und Kleinkindern wichtige Rehydratation zugunsten der medikamentösen Therapie vernachlässigt werden könnte.

4. Nutzen-Risiko Bewertung

Dimenhydrinat und Diphenhydramin wirken den meisten Produktinformationen zufolge insbesondere bei Kinetosen. Als mechanistischer Hintergrund für Kinetosen wird ein intersensorischer Konflikt angenommen. Aufgrund des sich erst entwickelnden visuellen Systems bei Säuglingen und Kleinkindern, ist es daher eher unwahrscheinlich, dass Kinetosen bei dieser Patientenpopulation in relevanter Anzahl auftreten. Entsprechend gibt es unter den Meldungen zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern bis 3 Jahren nur einen Fall, in dem als Indikation „Reiseübelkeit“ genannt wird. Allerdings trat bei dem Kind zusätzlich Fieber auf, so dass ein zusätzlicher fieberhafter Infekt nicht ausgeschlossen werden kann. Eine allgemeine Prophylaxe gegen Kinetosen ist daher bei dieser Altersgruppe kritisch zu sehen.

In erster Linie wurden schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Dimenhydrinat- bzw. Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln bei fieberhaften Infekten, insbesondere bei Gastroenteritis gemeldet. Fieberhafte Infekte bzw. Gastroenteritis treten bei Kleinkindern häufig auf. Erstes Mittel der Wahl bei Gastroenteritis ist eine ausreichende Hydratation. Eine Arzneimitteltherapie mit Dimenhydrinat bzw. Diphenhydramin hat neueren Studien^{1,2} zufolge keinen Vorteil zur alleinigen Rehydratation, so dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt in der Anwendung bei einer unkomplizierte Gastroenteritis in dieser Patientenpopulation kritisch gesehen wird.

Es ist vorstellbar, dass in Einzelfällen von unstillbarem Erbrechen, wenn die Wasser- und Elektrolytzufuhr selbst durch parenterale Gabe nicht gewährleistet werden kann, eine

Arzneimitteltherapie mit Antiemetika sinnvoll ist. Für eine unkomplizierte Gastroenteritis trifft dies allerdings nicht zu.

Da insbesondere Kleinkinder zu Fieberkrämpfen neigen, ist eine Behandlung mit einem Arzneimittel, das zentralnervöse Wirkungen wie Krampfanfälle auslösen kann, nicht angezeigt bei Übelkeit und Erbrechen infolge eines fieberhaften Infektes.

Die Indikation ist bei Kindern bis drei Jahren streng zu stellen.

Die häufige Nennung einer Überdosierung im Zusammenhang mit dem Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen und die Tatsache, dass die rechtsmedizinische Untersuchung der Todesfälle Blutkonzentrationen an Diphenhydramin feststellten, die zum Teil weit über den zu erwartenden therapeutischen Konzentrationen liegen, machen es erforderlich, nochmals auf die strikte Einhaltung der empfohlenen Dosierung in den Produktinformationen hinzuweisen.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend besteht der begründete Verdacht, dass die Anwendung von Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Arzneimitteln bei Kindern bis drei Jahre insbesondere bei der Behandlung einer banalen Gastroenteritis oder eines fieberhaften Infektes sowie bei Überdosierung zu schweren Nebenwirkungen wie zum Beispiel Krampfanfällen führen kann. Es wird daher als gerechtfertigt erachtet, als Vorsichtsmaßnahme die Produktinformation der oralen und rektalen Dimenhydrinat- und Diphenhydramin-haltigen Antiemetika, die für diese Patientenpopulation zugelassen sind, dahingehend zu ändern, dass auf die Gefahr bei Überdosierung und auf eine strenge Indikationsstellung hingewiesen wird.

6. Literatur:

1. Uhlig U, Pfeil N, Belbrich D et al (2009) Dimenhydrinate in children with infectious gastroenteritis, a prospective RCT. *Pediatrics* 124:e622-e632
2. Gouin S, Vo TT, Roy M et al.(2012) Oral dimenhydrinate versus placebo in children with gastroenteritis: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 129: 1050-1055
3. Gesser U, Palitzsch D (1996) Wirksamkeit und Bioverfügbarkeit von Dimenhydrinat-Suppositorien bei Kindern *Paediatr Prax* S1:709-713

Sie erhalten hiermit im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme zu den vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für erforderlich gehaltenen Maßnahmen binnen vier Wochen ab Erhalt dieses Schreibens.

Hinweise:

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben hat diese Anordnung nur für Arzneimittel mit Einzelzulassung Gültigkeit. Nutzer von diesbezüglichen Standardzulassungen sind jedoch

aufgefordert, auf der Grundlage von § 36 Abs. 1 AMG eigenverantwortlich im Vorgriff auf eine entsprechende Änderung der Rechtsverordnung über Standardzulassungen die o.g. Änderungen im Rahmen einer Anpassung an den aktuellen Erkenntnisstand unverzüglich zu übernehmen.

Sie können die angekündigte Anordnung vermeiden, wenn Sie aufgrund der oben mitgeteilten Informationen eigenverantwortlich eine Variation bzw. Änderungsanzeige zur Änderungen der Produktinformation beim BfArM einreichen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Gerhard Lauktien.