1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cariban 10 mg/ 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält:

Doxylaminsuccinat	10 mg
Pyridoxinhydrochlorid	10 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung kann bis zu 72,7 mg Sucrose enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Grüne Kapsel (15,9 mm lang und 5,82 mm breit) mit weißlich-gelben Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cariban wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft (*nausea and vomiting during pregnancy* - NVP) bei Erwachsenen, die nicht auf konservatives Management reagieren.

Einschränkungen der Anwendung: Die Kombination von Doxylamin / Pyridoxin wurde im Falle von *Hyperemesis gravidarum* nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist:
Wenn die Übelkeit morgens auftritt, beträgt die empfohlene Anfangsdosis zwei Kapseln vor dem Schlafengehen (Tag 1). Wenn diese Dosis die Symptome am nächsten Tag ausreichend lindert, kann die Patientin weiterhin täglich zwei Kapseln vor dem Schlafengehen einnehmen. Wenn die Symptome jedoch bis zum Nachmittag von Tag 2 fortbestehen, sollte die Patientin mit der üblichen Dosis von zwei Kapseln vor dem Schlafengehen (Tag 2) fortfahren und am Tag 3 drei Kapseln (eine Kapsel am Morgen und zwei Kapseln vor dem Schlafengehen) einnehmen. Wenn diese drei Kapseln die Symptome am Tag 3 nicht ausreichend kontrollieren, kann die Patientin ab dem 4. Tag vier Kapseln einnehmen (eine Kapsel am Morgen, eine Kapsel am Nachmittag und zwei Kapseln vor dem Schlafengehen).

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt vier Kapseln (eine am Morgen, eine am Nachmittag und zwei vor dem Schlafengehen).

Cariban sollte täglich eingenommen werden und nicht nur bei Bedarf. Die Notwendigkeit einer weiteren Einnahme von Cariban sollte im Verlauf der Schwangerschaft neu beurteilt werden.

Zum Absetzen von Cariban wird ein graduelles Ausschleichen der Dosis empfohlen, um ein plötzliches Wiederauftreten der Symptome von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft zu verhindern.

Spezielle Populationen

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Es liegen keine Daten über die Unterschiede in der Pharmakokinetik der Kombination von Doxylaminsuccinat und Pyridoxinhydrochlorid bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung vor, jedoch sollte beachtet werden, dass Doxylamin durch die Leber metabolisiert wird und aus diesem Grund die Dosis je nach Grad der Leberfunktionsstörung angepasst werden sollte.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.
Es liegen keine Daten über die Unterschiede in der Pharmakokinetik der Kombination von Doxylaminsuccinat und Pyridoxinhydrochlorid bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung vor, jedoch sollte die Dosis in Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktionsstörung reduziert werden, das es zu einer möglichen Akkumulation von Metaboliten kommen könnte.

Kinder und Jugendliche
Cariban ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren angezeigt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxylamin / Pyridoxin wurde bei dieser Patientengruppe noch nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln müssen auf nüchternen Magen eingenommen werden. (siehe Abschnitt 4.5)

Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt und dürfen nicht zerkaut werden, damit die verzögerte Wirkstofffreisetzung erhalten bleibt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ.
- Die gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase (MAO) -Inhibitoren, da Cariban die zentralnervösen Nebenwirkungen verstärken und verlängern kann.
- Gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren von CYP450-Isoenzymen.
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ob eine Behandlung mit Cariban in Frage kommt, sollte basierend auf den folgenden Überlegungen abgewogen werden:

- Erhöhter Augeninnendruck, Engwinkelglaukom, Harnwegsobstruktion, Schilddrüsenfunktionsstörungen, kardiovaskuläre Veränderungen, Bluthochdruck, stenosierendes Magengeschwür, pyloroduodenale Obstruktion und Blasenhalsobstruktion, da die anticholinergen Wirkungen dieses Arzneimittels diese Erkrankungen verschlimmern können.
- Asthma oder andere Atemwegserkrankungen wie chronische Bronchitis und pulmonales Emphysem. Es wurde gezeigt, dass Antihistaminika das Volumen der Bronchialsekrete reduzieren und ihre Viskosität erhöhen, wodurch das bronchiale Abhusten schwieriger wird. Dies kann zu einer Obstruktion der Atemwege führen, die die genannten Erkrankungen verschlechtern könnte. Daher sollten diese Patientinnen mit Vorsicht behandelt werden.
- Lichtempfindlichkeitsreaktionen: Bei einigen Antihistaminika wurde eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut auf Sonnenlicht mit Photodermatitis beobachtet; obwohl dies bei Doxylamin bisher nicht beschrieben wurde, sollte das Sonnenbaden während der Behandlung vermieden werden.
- Ototoxische Medikamente: Sedierende Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ, wie Doxylamin, könnten die Warnzeichen von Schädigungen verdecken, die durch ototoxische Medikamente wie unter anderem antibakterielle Aminoglykoside, Carboplatin, Cisplatin, Chloroquin und Erythromycin verursacht werden.
- Patientinnen mit Epilepsie sollten mit Vorsicht behandelt werden, da Antihistaminika gelegentlich auch bei therapeutischen Dosen mit paradoxen Hyperexzitierbarkeitsreaktionen assoziiert wurden.
- Wegen der Verminderung des Schwitzens, die durch anticholinerge Effekte verursacht wird, können Antihistaminika die Symptome von Dehydrierung und Hitzschlag verschlimmern.
- Bei Patientinnen mit Long-QT-Syndrom sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, da einige Antihistaminika das genannte QT-Intervall verlängern können, obwohl dieser Effekt nicht spezifisch bei Doxylamin beobachtet wurde.
- Hypokaliämie oder andere Elektrolytstörungen.
- Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung der Kombination Doxylamin/ Pyridoxin bei Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum vor. Diese Patientinnen sollten von einem Facharzt behandelt werden. Eine frühzeitige Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit der morgendlichen Übelkeit, in der Regel in der Schwangerschaft, wird empfohlen, um die Progression zur Hyperemesis gravidarum zu verhindern. Vorsicht ist bei Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum geboten, da diese Kombination in solchen Fällen nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.1).
- Doxylaminsuccinate und Pyridoxinhydrochlorid Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung können durch die anticholinergen Eigenschaften von Doxylaminsuccinat, einem Antihistamin, Schläfrigkeit verursachen. Frauen sollten deshalb vermeiden, sich an Aktivitäten zu beteiligen,

die Ihre volle geistige Aufmerksamkeit benötigen, wie beispielsweise das Fahren und Bedienen von schweren Maschinen, während sie Doxylaminsuccinate und Pyridoxinhydrochlorid Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung anwenden, bis ihr Arzt das Absetzen der Therapie empfohlen hat.

- Cariban wird nicht bei Frauen empfohlen, die gleichzeitig Beruhigungsmittel für das Zentralnervensystem (ZNS) einschließlich Alkohol anwenden. Die Kombination kann zu schwerwiegender Benommenheit führen, die zu Stürzen oder Unfällen führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Das Risiko für Missbrauch und Arzneimittel-Abhängigkeit von Doxylamin ist gering. Das Auftreten von Anzeichen, die auf Missbrauch oder Abhängigkeit hinweisen, sollte sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Patientinnen mit Medikamentenmissbrauch in deren Vorgeschichte.
- Cariban enthält Pyridoxinhydrochlorid, ein Vitamin B6 Analogon; daher sollten zusätzliche Mengen aus Diät- und Vitamin-B6-Nahrungsergänzungsmitteln bewertet werden.

Störung von Allergie-Hauttests
Antihistaminika können die kutane Histaminreaktion auf Allergenextrakte unterdrücken und sollten einige Tage vor der Hautuntersuchung abgesetzt werden.

Warnhinweise bezüglich der sonstigen Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase–Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Cariban durchgeführt.

Für Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ sind Wechselwirkungen mit den folgenden Arzneimitteln bekannt:

- Anticholinergika (trizyklische Antidepressiva, MAOI, Neuroleptika): Können die Toxizität aufgrund der Addition anticholinerger Effekte verstärken.
- Sedativa (Barbiturate, Benzodiazepine, Antipsychotika, Opioid-Analgetika): Können die hypnotische Wirkung verstärken.
- Antihypertonika mit sedierender Wirkung auf das ZNS (vor allem Alpha-Methyldopa), da der sedierende Effekt bei gleichzeitiger Verabreichung mit Antihistaminika verstärkt werden könnte.
- Alkohol: In einigen Studien wurde über eine erhöhte Toxizität, verbunden mit veränderter intellektueller und psychomotorischer Leistungsfähigkeit, berichtet. Der Wirkmechanismus wurde noch nicht erwiesen.
- Natriumoxybat als eine nicht empfohlene Kombination mit Doxylamin aufgrund seiner wichtigen zentraldämpfenden Wirkung.
- Ototoxische Medikamente: Sedierende Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ, wie Doxylamin, könnten die Warnzeichen von Schädigungen maskieren, die durch ototoxische Medikamente wie antibakterielle Aminoglykoside verursacht werden.
- Photosensibilisierende Medikamente: Die gleichzeitige Anwendung von Antihistaminika mit anderen photosensibilisierenden Medikamenten wie unter anderem Amiodaron, Chinidin, Imipramin, Doxepin, Amitriptylin, Griseofulvin, Chlorpheniramin, Piroxicam, Furosemid, Captopril kann zu zusätzlicher Photosensibilisierung führen.
- Da einige Antihistaminika das QT-Intervall verlängern können, sollte die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die das Intervall verlängern, vermieden werden (z. B. Antiarrhythmika, bestimmte Antibiotika, bestimmte Medikamente gegen Malaria, bestimmte Antihistaminika, bestimmte Wirkstoffe gegen Hyperlipidämie oder bestimmte Neuroleptika), obwohl dieser Effekt bisher bei Doxylamin nicht beobachtet wurde.
- Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P-450-Inhibitoren sollte vermieden werden (z. B. Azolderivate oder Makrolide).
- Die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (z. B. einige Diuretika) verursachen, sollte vermieden werden.

Pyridoxin-Wechselwirkungen sind mit den folgenden Arzneimitteln bekannt:

- Reduktion der Wirkung von Levodopa, wobei dies nicht bei gleichzeitiger Gabe von Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren auftritt.
- Es wurde eine Reduktion der Plasmaspiegel von einigen Antiepileptika wie beispielsweise Phenobarbital und Phenytoin beschrieben.
- Einige Medikamente wie Hydroxyzin, Isoniazid oder Penicillamin können zu einer Wechselwirkung mit Pyridoxin führen und dadurch den Bedarf an Vitamin B6 erhöhen.

Die anticholinerge Wirkung von Doxylamin, einem Bestandteil dieses Arzneimittels, kann zu falsch negativen Ergebnissen bei der dermalen Hypersensibilisierungstestung mit Antigenextrakten führen. Es wird empfohlen, die Behandlung einige Tage vor Beginn des Tests zu unterbrechen.

Der Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Doxylamin und Pyridoxin wurde untersucht. AUC- und C_{max}-Parameter von Doxylamin zeigen keinen Einfluss von Nahrung auf ihre Bioverfügbarkeit; nur eine Verzögerung von T_{max} ist belegt. Die Verzögerung des Wirkeintritts kann verlängert sein, wenn die Kapseln zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Cariban ist zur Anwendung bei schwangeren Frauen vorgesehen. In epidemiologischen Studien und Meta-Analysen haben sich keine Hinweise auf angeborenen Fehlbildungen für Doxylaminsuccinat und Pyridoxinhydrochlorid ergeben. Aufgrund der anticholinergen und sedativen Eigenschaften von Doxylaminsuccinat (siehe Abschnitt 5.1), ist bei Neugeborenen Vorsicht geboten, falls die Mutter bis zur Entbindung behandelt wurde.

Stillzeit
Physikalisch-chemische Daten deuten auf die Ausscheidung von Doxylaminsuccinat in menschliche Muttermilch hin. Da neugeborene Säuglinge empfindlicher auf die Effekte von Antihistaminika reagieren und anfälliger für paradoxe Reizbarkeit und Erregung sind, kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Cariban wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität
Eine Studie mit Doxylamin an Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Daten aus Studien am Menschen verfügbar.

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

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

Dieses Arzneimittel kann Schläfrigkeit und verschwommenes Sehen verursachen, besonders während der ersten Tage der Behandlung. Daher sollten Patientinnen vermeiden, sich an Aktivitäten zu beteiligen, die Ihre volle geistige Aufmerksamkeit benötigen, wie beispielsweise das Fahren oder Bedienen von schweren Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die mit der Verwendung der Kombination von Doxylamin / Pyridoxin verbunden sind, sind vergleichbar mit jenen, die in Verbindung mit Medikamenten auftreten, die die sedierenden Antihistaminika als einzelnen Wirkstoff aufweisen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz und anticholinerge Effekte (1 % – 9 %), wie trockener Mund, Verstopfung, Harnverhaltung, erhöhte Bronchialsekretion und verschwommenes Sehen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen nach der Zulassung.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA Systemorganklassen und unter Verwendung folgender Konventionen für die Häufigkeit dargestellt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000, inklusive vereinzelter Berichte)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Häufig
	Verwirrtheit	Gelegentlich
	Tremor, Krampf, Agitiertheit	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Trockener Mund, Verstopfung	Häufig
	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen,	Häufig
	Doppeltsehen, Glaukom	Gelegentlich
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Harnverhaltung	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Erhöhte bronchiale Sekretion	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, periphere Ödeme	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich
	Schwindel	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Photosensitivitätsreaktionen	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes	Hämolytische Anämie	Selten
Herzerkrankungen	Tachykardie	Nicht bekannt
Wirkungen auf die Atemwege	Atemnot	Nicht bekannt

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:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Überdosierungsphänomene wurden in Dosisbereichen von 250 – 1000 mg / Tag für Doxylamin beschrieben.
Symptome einer Überdosierung mit Antihistaminika sind Erregung begleitet von Agitation, Halluzinationen, Ataxie, Verlust der Koordination und Krampfanfälle. Die letzteren treten zeitweilig auf. Prodromale Symptome können Zittern und athetotische Bewegungen beinhalten. Starre und erweiterte Pupillen, integumentäre Rötung (Gesicht) und Hyperämie sind Zeichen, die am häufigsten an eine Atropin-Intoxikation erinnern. Die terminale Phase wird von Koma begleitet, was durch einen Herz-Kreislauf-Kollaps verschlimmert wird. Der Tod kann in einem Zeitraum von 2 bis 98 Stunden eintreten. Gelegentlich können Depression und Koma einer Phase der Erregung und Krampfanfällen vorausgehen.

Auch Rhabdomyolyse wurde in Fällen von Doxylamin-Überdosierungen berichtet.

Unter Berücksichtigung, dass Cariban eine veränderte Wirkstofffreisetzung aufweist, können Anzeichen und Symptome der Intoxikation nicht sofort sichtbar sein.

Pyridoxin ist mit unerwünschten Wirkungen erst nach Langzeitanwendung von großen Dosen verbunden. Bei Patientinnen, die große Dosen Pyridoxin (2 bis 6 g täglich) über einen Zeitraum von 2 bis 40 Monaten erhielten, wurde eine schwere Neuropathie beschrieben.

Die Behandlung umfasst ggf. Magenspülung, Emetika, Universal-Antidot, Atemstimulanzien, parenterale cholinerge Agenzien, wie z. B. Bethanechol.

Pädiatrische Population
Es gab Berichte über Todesfälle nach einer Überdosierung von Doxylamin bei Kindern. Die Überdosierung zeichnete sich durch Koma, generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand-Mal-Anfälle) und kardiorespiratorischen Stillstand aus. Kinder scheinen ein besonders hohes Risiko für einen kardiorespiratorischen Stillstand zu haben. Bei Kindern wurde eine Dosis von mehr als 1,8 mg/kg Körpergewicht als toxisch beschrieben. Ein dreijähriges Kind verstarb 18 Stunden nach der Einnahme von 1.000 mg Doxylaminsuccinat. Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen der eingenommenen Dosis, dem Doxylamin-Plasmaspiegel und der klinischen Symptomatik.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Aminoalkylether ATC-Code: R06AA59

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Dieses Arzneimittel vereint die Wirkmechanismen zweier unterschiedlicher Wirkstoffe: Doxylaminsuccinat (ein Antihistaminikum) und Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6)

Doxylaminsuccinat ist ein Ethanolaminderivat, ein Antihistamin der ersten Generation, das kompetitiv, reversibel und unspezifisch H1-Rezeptoren blockiert. Es ist auch ein unspezifischer Antagonist, der andere Rezeptoren, wie zentrale oder periphere Muscarinrezeptoren, blockieren kann.
Die antiemetische Wirkung von Doxylamin ist auch mit der Blockierung der zentralen cholinergen und H1-Rezeptoren assoziiert, obwohl der Wirkmechanismus unbekannt ist.

Pyridoxinhydrochlorid ist ein wasserlösliches Vitamin (Vitamin B6), dessen aktive Form Pyridoxal-5'-Phosphat ist. Es wirkt als Enzym-Co-Faktor in zahlreichen biochemischen Reaktionen, die am Abbau von Proteinen, und Aminosäuren und in geringerem Maße auch am Abbau von Lipiden und Kohlenhydraten beteiligt ist. Pyridoxin ist auch an der Verstoffwechslung von ungesättigten Fettsäuren (Umwandlung von Linolsäure in Arachidonsäure) beteiligt. Es ist ein Coenzym für Transaminasen und Decarboxylasen und ist an der Umwandlung von Tryptophan in Nikotinsäure beteiligt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Erfahrungen mit der Kombination von Doxylaminsuccinat und Pyridoxinhydrochlorid wurden in der Literatur ausführlich beschrieben. Mehrere doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien sowie Open-Label-Studien zeigen die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination für die symptomatische Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wirkstoffe werden in beschichtete Mikrokörner mit einer Dialysemembran eingearbeitet, die die Wirkstoffe nach einer gewissen Zeitspanne freisetzen. Daher wird der Beginn der pharmakologischen Effekte verzögert und C_{max} wird bei 6 – 7 Stunden erreicht, nach Einnahme unter schnellsten Bedingungen von Doxylamin und nach ca. 4 Stunden bei Pyridoxin.

Resorption

Doxylamin wird im gesamten Magen-Darm-Trakt absorbiert. Maximale Konzentrationen werden 6 – 7 Stunden nach nüchterner oraler Einnahme erreicht und die therapeutische Aktivität hält 4 – 6 Stunden an.
Pyridoxin wird schnell im Magen-Darm-Trakt, vor allem im Jejunum, absorbiert. Die Resorption ist nicht altersabhängig, ist jedoch verändert in Patientinnen, die an Alkoholismus leiden.

Eine Studie über den Einfluss von Lebensmitteln zeigte, dass der Beginn der Wirkung von Cariban verzögert und seine Resorption reduziert werden kann, wenn die Kapseln zusammen mit der Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Die allgemeine Distribution von Doxylamin erfolgt schnell. Seine Bindung an Plasmaproteine ist im Vergleich zu anderen Antihistaminika niedrig, der Werte bezogen auf die Albuminbindung beträgt 24 %. Doxylamin ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren.

Der wichtigste aktive Metabolit von Pyridoxin (Pyridoxal-5-phosphat) wird in das Blut freigesetzt, wo es stark an Plasmaproteine bindet.

Biotransformation

Doxylamin wird in der Leber durch eine N-Dealkylierung zu den Hauptmetaboliten, N-Desmethyldoxylamin und N, N-Didesmethyldoxylamin biotransformiert, die von den Nieren ausgeschieden werden.

Pyridoxin wird hauptsächlich in der Leber durch Phosphorylierung metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit für Doxylamin beträgt etwa 10 Stunden. Die Hauptmetaboliten (N-Desmethyldoxylamin und N, N-Didesmethyldoxylamin) werden im Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit für Pyridoxin, verabreicht in einer Dosis von 20 mg unter nüchternen Bedingungen beträgt 1.90 Stunden, während für die Hauptmetaboliten Pyridoxal-5-phosphat 454.71 Stunden und Pyridoxal 118.56 Stunden erforderlich sind. In Bezug auf die relativen Serumkonzentrationen wird während der 6 – 8 Wochen, die Übelkeit und Erbrechen im Allgemeinen während der Schwangerschaft dauern, kein Steady-State erreicht, es sei denn, es werden Loading-Dosen von Vitamin B6 verabreicht. Der Hauptmetabolit von Pyridoxin, 4-Pyridoxinsäure, ist inaktiv und wird im Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Eine Studie untersuchte die pharmakokinetische Wirkung von Doxylamin bei 12 gesunden Frauen, die eine orale Dosis von 2 Kapseln (20 mg Doxylaminsuccinat und 20 mg Pyridoxin-Hydrochlorure) im Nüchternen und Nicht-Nüchternem Zustand erhielten. Die mittleren pharmakokinetischen Parameter (± SD) waren:

Siehe Tabelle

	C_{Max} (ng / ml)	T_{Max} ($_h$)	$t_{1/2}$ (h)
R-Doxylamin	47.30 ± 6,25	6.58 ± 1,52	10.84 ± 2,65
S-Doxylamin	43.78 ± 5,64	6.50 ± 1,37	12.33 ± 2,02
Pyridoxal-5-phosphat	64.99 ± 45,17	50.42 ± 99,46	454.71 ± 663,56
Pyridoxal	35.85 ± 9,51	4.94 ± 1,04	118.56 ± 51.88
Pyridoxin	15.80 ± 2.96	3.89 ± 0.98	1.90 ± 1.38
Haupt-Pharmakokinetik-Parameter von Cariban in nüchternem Zustand			
	C_{Max} (ng / ml)	T_{Max} ($_h$)	$t_{1/2}$ (h)
R-Doxylamin	44.89 ± 5.90	11.28 ± 2.50	10.98 ± 2.44
S-Doxylamin	42.07 ± 3.54	11.28 ± 2.50	12.19 ± 2.09
Pyridoxal-5-phosphat	61.81 ± 25.97	83.13 ± 134.93	191.75 ± 199.72
Pyridoxal	31.72 ± 9.71	5.83 ± 1.44	106.00 ± 69.27
Pyridoxin	11.87 ± 5.34	4.79 ± 2.48	3.34 ± 1.50
Haupt-Pharmakokinetik-Parameter von Cariban in nicht-nüchternem Zustand			

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung der Kombination von Doxylamin und Pyridoxin verfügbar.

In Bezug auf Pyridoxin, wurden bei wiederholter oraler, subkutaner und intravenöser Verabreichung an Ratten und Hunden beim ≥ 40-fachen der maximal empfohlenen menschliche Dosis ((MRHD) basierend auf mg / m^2) vor allem neurologische Effekte wie Ataxie, Muskelschwäche, Mangel an Koordination, Hypotonie, gebeugte Vorderbeine und propiozeptive Anomalien beobachtet. Bei Hunden wurden diese Effekte von Schäden am Nervensystem begleitet (Verlust von Myelin und Axonen an den dorsalen Funiculi und hinteren dorsalen Wurzeln und degenerativen Läsionen im dorsalen Funiculus, der trigeminalen Nervenfaser und den zum Rückenmark gehörenden Teilen des Trigeminusnervs).

Doxylamin induzierte Leberschäden bei Nagetieren in Dosen ≥ 10-fach MRHD.

Es wurden keine Genotoxizitäts- oder Karzinogenitätsstudien mit Pyridoxin oder mit der Kombination von Pyridoxin und Doxylamin durchgeführt.
Genotoxizitätsstudien mit Doxylamin weisen nicht auf ein genotoxisches Risiko für den Menschen hin.

In den Karzinogenitätsstudien induzierte Doxylamin Lebertumore bei Mäusen und Ratten und Schilddrüsen-Tumore bei Mäusen. Die Induktion von CYP450-Enzym und Thyroxin-Glucuronidierung mit der nachfolgenden Abnahme der Serum-Thyroxinspiegel und der Zunahme der Schilddrüsenstimulierenden Hormone sind die wahrscheinlichsten Mechanismen, die der Induktion dieser Tumore bei Tieren zugrunde liegen. Diese Mechanismen werden für den Menschen als nicht relevant angesehen.

Studien zur Fertilität wurden an Tieren mit Pyridoxin nicht durchgeführt. Pyridoxin zeigte in embryofetalen Entwicklungsstudien in Ratten bei oralen Dosen bis zur 200-fachen MRHD keine Anzeichen einer Reproduktionstoxizität.

Bei Dosen der 24-fachen MRHD hatte Doxylamin keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten. Studien an Mäusen zeigen, dass Doxylamin die Plazentaschranke überschreitet und die im Embryo nachgewiesenen Konzentrationen des Wirkstoffes oberhalb des Plasmaspiegels des trächtigen Weibchens lagen. Doxylamin, das alleine oder in Kombination mit Pyridoxin an Ratten, Kaninchen und Affen während des Zeitraums der Organogenese verabreicht wurde, verursachte nachteilige Auswirkungen auf Föten (reduzierte pränatale Lebensfähigkeit, fetales Körpergewicht und Skelettfehlbildungen). Anzeichen von Teratogenität wurden bei Dosen vom 9 bis 120-fachen der MRHD beobachtet, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets mit veränderter Wirkstofffreisetzung: Sucrose, Maisstärke, Schellack Typ entwachst, Povidon K 30, Talkum, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) und Hochdisperses Siliciumdioxid.
Gelatine Hartkapselhülle: Gelatine, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Chinolingelb (E 104) und Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Kartons mit 12 Hartkapseln in 1 PVC/PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackung, mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.
- Kartons mit 24 Hartkapseln in 2 PVC/PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen, mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.
- Kartons mit 48 Hartkapseln in 4 PVC/PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen, mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.
- Kartons mit 72 Hartkapseln in 6 PVC/PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen, mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.
- Kartons mit 96 Hartkapseln in 8 PVC/PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen, mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.
- Bündelpackung: 48 Hartkapseln (2 Packungen zu je 24 Kapseln) in 4 PVC/PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen, mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ITF Pharma GmbH
Prinzregentenplatz 14
81675 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

98776.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Mai 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

09/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt