

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noctis Noc, 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Noctis Noc, 12,5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg doksyliny wodorobursztynianu (*Doxylamini hydrogensuccinas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, czerwien Allura (E129).

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg laktozy jednowodnej i 0,018 mg czerwieni Allura (E129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki okrągłe, powlekane, barwy różowej, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe, objawowe leczenie sporadycznej bezsenności u osób dorosłych, zwłaszcza w przypadku występowania trudności z zasypianiem, częstych przebudzeń nocnych lub wczesnego budzenia w godzinach porannych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w wieku od 18 lat i powyżej)

Zalecana dawka początkowa to 12,5 mg przyjmowana na 30 minut przed snem.

Dawka może zostać zwiększona do 25 mg, jeśli początkowa dawka nie zapewnia wystarczającego łagodzenia objawów bezsenności.

W przypadku występowania senności w ciągu dnia zaleca się zmniejszyć dawkę produktu z 25 mg do 12,5 mg lub zapewnić co najmniej 8-godzinny odstęp między przyjęciem produktu a planowaną pobudką.

Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 25 mg (patrz punkt 4.4).

Okres leczenia powinien być jak najkrótszy. Leczenie trwa zwykle od kilku dni do jednego tygodnia. Produktu leczniczego Noctis Noc nie należy stosować dłużej niż przez 7 dni bez konsultacji z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z uporczywymi problemami ze snem powinni skonsultować się z lekarzem.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Osoby dorosłe w wieku powyżej 65 lat są bardziej narażone na występowanie innych schorzeń, które mogą wymagać zmniejszenia dawki leku (patrz punkt 4.4). Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg,

podawane 30 minut przed snem. Dawkę można zwiększyć do 25 mg, jeżeli dawka początkowa okaże się nieskuteczna do zniesienia bezsenności. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dawkę należy zmniejszyć do 12,5 mg na dobę. Skuteczność leczenia należy poddawać ciągłej ocenie.

Dzieci i młodzież

Doksylamina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności doksylaminy jako leku ułatwiającego zasypianie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksylaminy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby istnieje zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych w wyniku kumulacji doksylaminy i jej metabolitów.

Doksylamina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i (lub) wątroby, jak również u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Nie należy stosować doksylaminy u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaleca się zmniejszenie maksymalnej dawki dobowej do 12,5 mg u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością wody.

Tabletki należy przyjmować 30 minut przed udaniem się na spoczynek.

Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ nie powoduje to różnic w dostępności biologicznej tego leku (patrz punkt 5.2).

Przed przyjęciem doksylaminy należy się upewnić, czy jest wystarczająco długi okres czasu na sen (8 godzin), aby uniknąć senności następnego dnia rano.

Nie należy pić alkoholu podczas stosowania produktu leczniczego Noctis Noc (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne leki przeciwhistaminowe.
Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia krzyżowej reakcji nadwrażliwości z innymi lekami przeciwhistaminowymi, dlatego też nie wolno stosować leku przeciwhistaminowego blokującego receptory H₁ w razie stwierdzenia nadwrażliwości na jakikolwiek lek z tej grupy.
- Astma.
- Przewlekłe zapalenie oskrzeli.
- Rozedma płuc.
- Jaskra.
- Przerost gruczołu krokowego.
- Bliznowaciejący wrzód trawienny.
- Zwężenie odźwiernikowo-dwunastnicze.
- Zwężenie ujścia pęcherza moczowego.
- Ciężka niewydolność nerek lub schyłkowa niewydolność nerek.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO).
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów izoenzymów CYP450.

Należą do nich:

- leki z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna),
 - antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna),
 - leki przeciwaritmiczne (amiodaron),
 - leki przeciwwirusowe z grupy inhibitorów proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir),
 - leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol),
 - terbinafina,
 - chinidyna,
 - nefazodon,
 - bupropion,
 - gemfibrozyl.
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na charakter dolegliwości istnieje ryzyko niewłaściwego stosowania doksylaminy, może to dotyczyć zbyt długiego okresu przyjmowania produktu lub przekraczania zalecanych dawek. Należy uważnie monitorować pacjenta w zakresie wystąpienia objawów sugerujących niewłaściwe stosowanie produktu.

Produktu leczniczego Noctis Noc nie należy stosować dłużej niż przez 7 dni bez konsultacji z lekarzem. Nie należy przekraczać zalecanego dawkowania.

Jeśli wystąpi senność w ciągu dnia, zaleca się zmniejszenie dawki lub podawanie jej odpowiednio wcześniej tak, aby zapewnić co najmniej 8-godzinny odstępek między przyjęciem produktu a planowaną pobudką (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

W przypadku osób w wieku powyżej 65 lat zalecana jest ostrożność z powodu większej wrażliwości na działania niepożądane produktu (patrz punkt 4.2).

Przeciwwcholinergiczne działanie doksylaminy zwykle może powodować objawy takie jak: suchość w jamie ustnej, zaparcia, zatrzymanie moczu i zaburzenia widzenia, ponadto może nasilić się senność w ciągu dnia i zawroty głowy.

U osób w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na zaburzenia funkcji poznawczych, takie jak niekorzystny wpływ na funkcjonowanie pamięci oraz zwiększone ryzyko upadku i zranienia. Zaburzenia te mogą występować wtórnie do przeciwwcholinergicznego działania doksylaminy.

Leki przeciwhistaminowe często wykazują działanie przeciwwcholinergiczne, na które osoby w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwe. Jeśli w ogóle jest to konieczne, leki przeciwhistaminowe należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącymi czynnikami, które mogą dodatkowo nasilać działanie przeciwwcholinergiczne. Do tych czynników należą m.in. zatrzymanie moczu lub zwężenie dróg moczowych, jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nieleczona nadciśnienie wewnątrzgałkowe, niekontrolowana pierwotna jaskra z otwartym kątem przesączania oraz niedrożność przewodu pokarmowego.

Inne stany, które mogą wymagać zachowania ostrożności:

- Hipokaliemia lub inne zmiany gospodarki elektrolitowej
- Zatrzymanie moczu.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami działającymi hamująco na OUN

Należy unikać picia alkoholu podczas stosowania doksylaminy (patrz punkt 4.5).

Doksylamina może powodować addytywne działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), gdy przyjmowana jest jednocześnie z alkoholem, lekami nasennymi, lekami uspokajającymi oraz innymi lekami wykazującymi działanie depresyjne wobec OUN.

Działanie przeciwocholinergiczne leków przeciwhistaminowych może ulec nasileniu, jeśli leki te stosowane są jednocześnie z przeciwocholinergicznymi lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz może ulec wydłużeniu w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO).

Sok grejpfrutowy

Nie wiadomo, czy sok grejpfrutowy hamuje metabolizm doksyminy.

Nie zaleca się picia soku grejpfrutowego podczas stosowania doksyminy.

Drgawki i napady drgawkowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką.

Leki przeciwhistaminowe mogą czasami powodować nadpobudliwość, nawet w zalecanych dawkach terapeutycznych, a więc mogą obniżać próg drgawkowy.

Doksyminę należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów, u których występowały ogniskowe (miejscowe) zaburzenia funkcjonowania kory mózgowej lub napady drgawek, ponieważ nawet małe dawki produktu leczniczego mogą wywołać ciężki napad padaczki.

U pacjentów ze stwierdzonym organicznym uszkodzeniem mózgu i drgawkami nawet stosunkowo małe dawki doksyminy mogą wywołać kolejne drgawki. Zaleca się wykonanie badania EEG.

Nie należy przerywać leczenia przeciwdrgawkowego w trakcie stosowania doksyminy.

Narząd słuchu

Doksymina może maskować ototoksyczne działanie niektórych leków, takich jak aminoglikozydy podawane pozajelitowo, karboplatyna, cisplatyna, chlorochina i erytromycyna.

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego zdecyduje lekarz, zaleci regularne przeprowadzanie badania słuchu.

Odwodnienie

Leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H₁ mogą nasilać objawy odwodnienia i udaru cieplnego ze względu na zmniejszone pocenie się, spowodowane ich działaniem przeciwocholinergicznym.

U chorych z guzem chromochłonnym nadnerczy leki przeciwhistaminowe mogą powodować zwiększone wydzielanie katecholamin (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie należy stosować doksyminy u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i (lub) wątroby.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawkę dobową do 12,5 mg.

Zaburzenia pracy serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością serca oraz u pacjentów leczonych na nadciśnienie tętnicze, gdyż leki przeciwhistaminowe mogą zwiększać ciśnienie krwi.

W przypadku pacjentów z wydłużeniem odstępu QT należy również postępować ostrożnie, ponieważ, o ile tego typu działań nie zaobserwowano przy podawaniu doksyminy, inne leki przeciwhistaminowe mogą powodować wydłużenie tego odstępu.

Wpływ doksyminy na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Wiedza na temat potencjału doksyminy w zakresie hamowania metabolizmu innych leków jest ograniczona. Dlatego też produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym nie powinny być stosowane w skojarzeniu z doksyminą, ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na te leki (patrz punkt 4.5).

Tolerancja

Wielokrotne stosowanie leków nasennych lub uspokajających może prowadzić do zmniejszenia lub utraty ich skuteczności (tolerancji), mimo iż tego rodzaju oddziaływanie nie jest przypisywane doksyminie.

Niepamięć następcza

Leki nasenne mogą powodować niepamięć nawet w zalecanych dawkach terapeutycznych, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku godzin od zażycia, mimo iż tego rodzaju oddziaływanie nie jest przypisywane doksylaminie. Ryzyko wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki, ale może być zmniejszone przez zastosowanie odpowiednio długiego i nieprzerwanego snu (7 – 8 godzin).

Substancje pomocnicze

Ten produkt zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Noctis Noc zawiera czerwień Allura (E129). Lek może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Doksylamina wykazuje addytywne działanie depresyjne na OUN w przypadku jednoczesnego stosowania z alkoholem i innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN (leki nasenne, uspokajające, barbiturany).

Należy unikać jednoczesnego stosowania (również w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia doksylaminą) z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), które są stosowane m.in. w leczeniu depresji i choroby Parkinsona. Do tych leków należą np.: moklobemid, fenelzyna, izokarboksazyd, tranilcypromina, linezolid, błękit metylenowy, prokarbazyna, rasagilina i selegilina.

Działanie antycholinergiczne może być nasilone, gdy doksylamina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami przeciwcholinergicznymi, w tym trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. amitryptyliną), lekami na chorobę Parkinsona (np. benzatropiną lub triheksyfenidylem), inhibitorami MAO lub neuroleptykami, dyzopiramidem.

Należy dokładnie ocenić zasadność jednoczesnego stosowania doksylaminy z lekami przeciwhistaminowymi stosowanymi na skórę (np. difenhydramina w postaci kremu, maści lub roztworu), lekami przeciwskurczowymi (np. atropina, alkaloidy pokrzyku) i skopolaminą.

Leki, które powodują senność, takie jak: niektóre leki przeciwhistaminowe (np. difenhydramina), leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina), inne leki stosowane w zaburzeniach snu lub zaburzeniach lękowych (np. alprazolam, diazepam, zolpidem), leki zwiotczające mięśnie, narkotyczne środki przeciwbólowe (np. kodeina) lub leki psychiatryczne (np. chlorpromazyna, rysperydon, amitryptylina, trazodon) mogą wchodzić w interakcje z doksylaminą.

Należy unikać jednoczesnego podawania inhibitorów cytochromu P450 (np. pochodnych związków z grupy azoli lub makrolidów) lub leków wywołujących zmiany gospodarki elektrolitowej takie jak hipokaliemia lub hipomagnezemia (np. niektóre leki moczopędne).

Adrenalina w leczeniu niedociśnienia tętniczego nie powinna być stosowana u pacjentów przyjmujących doksylaminę, ponieważ w takich przypadkach adrenalina może wywołać jeszcze większy spadek ciśnienia. Noradrenalina może być jednakże wykorzystywana w leczeniu ciężkiego wstrząsu (patrz punkt 4.9).

Leki przeciwnadciśnieniowe działające na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak guanabenz, klonidyna lub metylodopa, mogą w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi nasilać działanie uspokajające.

Ponieważ niektóre leki przeciwhistaminowe mogą wydłużać odstęp QT (mimo iż oddziaływania tego nie zaobserwowano w przypadku doksylaminy), należy unikać jednoczesnego podawania innych leków wydłużających odstęp QT (np. leków przeciwartmicycznych, niektórych antybiotyków, niektórych leków

przeciwmalarycznych, niektórych leków przeciwhistaminowych, niektórych leków zmniejszających stężenie lipidów oraz niektórych leków przeciwpsychotycznych).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ leków na farmakokinetykę doksyminy

Nie są znane enzymy odpowiedzialne za metabolizm doksyminy.

Nie wolno stosować silnych inhibitorów izoenzymów CYP450 razem z doksyminą ze względu na potencjalne ryzyko nasilenia działania doksyminy i tym samym zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych, w tym działania sedatywnego w ciągu dnia. Do tych leków należą: leki z grupy SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), leki przeciwaritmiczne (amiodaron), leki przeciwwirusowe z grupy inhibitorów proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir), leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itraconazol, worykonazol), terbinafina, chinidyna, nefazodon, bupropion i gemfibrozyl – patrz punkt 4.3.

Wpływ doksyminy na farmakokinetykę innych leków

Istnieją ograniczone dane dotyczące hamowania metabolizmu innych leków przez doksyminę.

W związku z tym leki o wąskim indeksie terapeutycznym nie powinny być stosowane razem z doksyminą ze względu na możliwość nasilenia ich działania oraz wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Interakcje z jedzeniem

Badania dostępności biologicznej przeprowadzone na zdrowych ochotnikach nie wykazały różnic pomiędzy dostępnością biologiczną leku podawanego na czczo a leku podawanego wraz z posiłkiem.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

Leki przeciwhistaminowe, w tym doksymina, mogą hamować reakcję alergiczną w skórnych testach alergicznych. Zaleca się odstawienie doksyminy na 3 dni przed planowanym wykonaniem takich testów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono teratogennego działania doksyminy u ludzi.

Doświadczenia z zastosowaniem doksyminy w drugim i trzecim trymestrze ciąży są niewystarczające.

Nie można wykluczyć wpływu leku na płód.

Dane przedkliniczne dotyczące szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Noctis Noc podczas ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Fizykochemiczne dane wskazują na przenikanie doksyminy do mleka kobiecego. Ponieważ noworodki mogą być bardziej wrażliwe na oddziaływanie leków przeciwhistaminowych oraz bardziej podatne na reakcje paradoksalne takie jak rozdrażnienie i pobudliwość, nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka w okresie karmienia. Doksymina jest w związku z tym przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak dostępnych danych na temat potencjalnego oddziaływania na płodność u ludzi. Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność nawet przy dawkach o wiele większych niż zalecane w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Noctis Noc wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ produkt leczniczy Noctis Noc powoduje senność, może wpływać na osłabienie czujności i zaburzać zdolność reagowania. Z tego względu w okresie stosowania leku należy unikać prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn, przynajmniej w ciągu pierwszych kilku dni stosowania leku, do czasu

stwierdzenia, w jaki sposób lek ten wpływa na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, stosownie do przyjętej dawki oraz czasu, który upłynął od jej przyjęcia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane doksylaminy są zazwyczaj łagodne i przemijające, częściej występują w pierwszych dniach leczenia. Najczęstsze działania niepożądane to senność oraz działanie przeciwocholinergiczne: suchość w ustach, zaparcia, niewyraźne widzenie, zatrzymanie moczu, nasilenie wydzielania oskrzelowego oraz zawroty głowy.

Lista działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz wymieniono zgodnie z następującą częstością występowania:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki
Częstość nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: paradoksalne pobudzenie (zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku)

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność

Rzadko: drżenie, drgawki

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie

Niezbyt często: podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: szum w uszach

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: zwiększone wydzielanie śluzu w oskrzelach

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość w jamie ustnej, zaparcia

Niezbyt często: nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zatrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: osłabienie, obrzęki obwodowe
Częstość nieznana: złe samopoczucie ogólne

Inne działania niepożądane opisane w opublikowanych badaniach klinicznych doksylaminy:

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność, pobudzenie
Niezbyt często: koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle górnej części brzucha
Niezbyt często: niestrawność

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie
Niezbyt często: uczucie zrelaksowania

Opis wybranych działań niepożądanych

Inne działania niepożądane ogólnie opisywane dla tej grupy leków przeciwhistaminowych (bez szczególnego odniesienia do doksylaminy) to:

Zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca

Zaburzenia żołądka i jelit: refluks dwunastniczo-żołądkowy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zaburzenia czynności wątroby (żółtaczka cholestatyczna)

Badania diagnostyczne: wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie lub zwiększenie łaknienia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni

Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia koordynacji, zaburzenia pozapiramidowe, parestezja, zaburzenia psychoruchowe

Zaburzenia psychiczne: depresja

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zmniejszenie wydzielania oskrzelowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, alergiczne zapalenie skóry, nadmierne pocenie, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie

Nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych można kontrolować poprzez zmniejszenie dawki dobowej.

Osoby dorosłe w wieku powyżej 65 lat są bardziej narażone na występowanie działań niepożądanych, ponieważ mogą mieć inne schorzenia lub stosować jednocześnie inne leki.

Jeżeli wystąpią działania niepożądane, należy je zgłosić w systemie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego oraz, w razie konieczności, przerwać leczenie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Przedawkowanie doksylaminy rzadko zagraża życiu pacjenta.

Objawy zazwyczaj ustępują całkowicie w ciągu 24 – 48 godzin po zażyciu leku.

Jako zasadę należy przyjąć możliwość zatrucia kilkoma lekami (tzn. spożycie kilku różnych leków).

Łagodne lub umiarkowane przedawkowanie może prowadzić do wystąpienia objawów, takich jak: senność, depresja lub pobudzenie OUN, objawy antycholinergiczne (rozszerzenie źrenic, gorączka, suchość w jamie ustnej, zmniejszone napięcie jelit), tachykardia, nadciśnienie tętnicze, nudności, wymioty, pobudzenie, splątanie i omamy.

Ciężkie przedawkowanie może spowodować majaczenie, psychozy, niedociśnienie, drgawki, depresję oddechową, zaburzenia świadomości, śpiączkę i zgon.

Ciężkim powikłaniem może być rabdomioliza, po której następuje niewydolność nerek. W związku z tym uzasadnione jest przeprowadzanie systematycznej oceny stanu na podstawie aktywności kinazy kreatynowej. Nie opisywano ciężkich działań niepożądanych w przypadku dawek terapeutycznych, tzn. dawka, której przypisuje się wystąpienie rabdomiolizy i śmierć to odpowiednio 13 mg/kg mc. oraz 25 mg/kg mc., czyli prawie 100 razy większa od zakresu dawek terapeutycznych. Rokowania zależą od toksyczności leku, które może przyczynić się do zgłaszanej śmiertelności w ok. 5% obserwowanych ciężkich przypadkach rabdomiolizy. Większość przypadków ma jednak łagodny przebieg. Jeżeli nie występują inne powikłania, ostra niewydolność nerek w rabdomiolizie jest odwracalna, a rokowania są bardzo pomyślne, chociaż całkowite ustąpienie objawów może się opóźnić.

Nie przeprowadzono badań nad wykorzystaniem hemodializy, hemofiltracji ani dializy otrzewnowej w kontekście przedawkowania doksylaminy. Środki te mogą mieć jednak ograniczoną skuteczność ze względu na znaczny stopień dystrybucji leku. Niemniej jednak, w przypadku braku możliwości wyeliminowania zatrucia kilkoma substancjami, hemodializa i dializa otrzewnowa mogą być zalecane. Wymuszona diureza jest skuteczna tylko w ograniczonym zakresie.

Postępowanie po przedawkowaniu

Wczesne wykrycie i leczenie rabdomiolizy jest konieczne, aby zminimalizować ryzyko uszkodzenia nerek. Leczenie rabdomiolizy wywołanej przedawkowaniem doksylaminy powinno polegać na intensywnym nawodnieniu pacjenta i alkalizacji moczu. Niezbędne jest intensywne nawodnienie z zastosowaniem krystaloidów, takich jak 0,9% roztwór chlorku sodu (NS) lub roztwór mleczanu Ringera (LR), podawanych drogą dożylną z szybkością 300-500 ml/godzinę u pacjentów dorosłych. Dotychczas nie stwierdzono różnicy w skuteczności pomiędzy NS i LR.

Brak swoistego antidotum w przypadku przedawkowania leków przeciwhistaminowych. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące, z możliwością wykorzystania następujących zabiegów:

- wywołanie wymiotów,
- płukanie żołądka,
- leki wazopresyjne do leczenia niedociśnienia. Nie powinno stosować się adrenaliny, ponieważ może ona nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania wewnętrznego, etery alkiloaminowe
kod ATC: R06AA09

Mechanizm działania

Doksylamina jest pochodną etanoloaminy o przeciwhistaminowym działaniu. Jest ona konkurencyjnym, odwracalnym i niespecyficznym antagonistą receptorów histaminowych H_1 .

Działanie farmakodynamiczne

Doksylamina wykazuje istotne działanie nasenne i uspokajające, a także działanie przeciwocholinergiczne i przeciwwymiotne. Doksylamina przekracza barierę krew-mózg i oddziałuje na ośrodkowe receptory H_1 , wywołując tym samym działanie uspokajające. Wydaje się, że działanie uspokajające może być również spowodowane antagonistycznym działaniem w stosunku do receptorów serotoninowych i muskarynowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doksylamina skutecznie skraca czas zasypiania oraz zwiększa głębokość i czas trwania snu.

Początek nasennego działania doksylaminy występuje w ciągu 30 minut, a maksymalny efekt po 1 – 3 godzinach po podaniu, co odpowiada czasowi, w którym lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu.

Profil działań niepożądanych doksylaminy związany jest głównie z jej właściwościami farmakodynamicznymi (jednoczesne działanie antycholinergiczne i histaminergiczne) i farmakokinetycznymi.

Doksylamina może powodować działanie uspokajające w ciągu dnia w przypadku stosowania jej przed snem, gdyż wykazuje długi okres półtrwania. Poziom czuwania i sprawności umysłowej w następnym dniu nie zostały dotychczas odpowiednio zbadane. U 10-25% pacjentów w następnym dniu może wystąpić uczucie uspokojenia podczas rozbudzania się po ponad 10 godzinach od przyjęcia leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym średnie maksymalne stężenie doksylaminy w osoczu (C_{max}) występuje po 2-3 godzinach.

W przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach badaniach dostępności biologicznej substancji czynnej doksylaminy w dawce 25 mg, podawanej z pokarmem uzyskano następujące wyniki farmakokinetyczne:

Parametr	Z pokarmem		Na czczo	
	Średnia	CV (%)	Średnia	CV (%)
C_{max} (ng/ml)	120,99	15,0	118,21	19,2
T_{max} *(godzin)	2,50	41,7	2,00	27,7
AUC_t (ng•h/ml)	1712,20	26,7	1746,97	31,6
AUC_{∞} (ng•h/ml)	1798,14	29,6	1830,05	33,6
$AUC_{t/\infty}$ (%)	95,84	3,2	95,91	2,2
K_{el} (godzin ⁻¹)	0,0544	22,3	0,0553	24,4
$T_{1/2el}$ (godzin)	13,49	28,1	13,11	19,5

*Mediana przedstawiona dla T_{max} , oparta na analizie statystycznej o podejściu nieparametrycznym

Dystrybucja

Stopień wiązania doksylaminy z białkami osocza (głównie albuminami) jest niski i wynosi około 24%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 2,5 L/kg. Doksylamina przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Metabolizm doksylaminy nie został całkowicie poznany i enzymy zaangażowane w ten proces nie zostały w pełni zidentyfikowane. Głównymi szlakami metabolizmu są N-demetylacja, N-utlenianie, hydroksylacja, N-acetylowanie, N-dealkilacja i rozpad wiązania eterowego. Doksylamina jest podobnym do fenobarbitalu induktorem cytochromu P450 u myszy, ale nadal nie jest jasne, czy doksylamina może działać jako induktor enzymu u ludzi.

Eliminacja

Okres półtrwania wodorobursztynianu doksylaminy wynosi około 10-13 godzin u zdrowych, młodych, dorosłych osób, a jego wydłużenie do około 12-16 godzin występuje u osób w podeszłym wieku.

Lek jest wydalany głównie z moczem w postaci niezmienionej (około 60%) oraz w postaci metabolitów – nordoksylaminy i dinordoksylaminy.

Brak danych dotyczących farmakokinetyki doksylaminy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Jednakże przewidywana jest zwiększona ekspozycja na lek u tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wodorobursztynian doksylaminy jest silnym induktorem (typ fenobarbitalu) enzymów wątrobowych cytochromu P450 u myszy, chociaż brak jest dowodów na taką indukcję u ludzi. Wodorobursztynian doksylaminy powoduje także glukuronidację tyroksyny u myszy, co prowadzi do zmniejszenia stężenia tyroksyny oraz zwiększenia stężenia TSH w surowicy.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy i szczurów stwierdzono, że narządem docelowym dla toksycznego działania doksylaminy jest wątroba. Uważa się, że to działanie związane jest z indukcją enzymów CYP450 i nie ma znaczenia dla ludzi. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz dodatkowo rozszerzenie żrenic i drżenie.

W dwóch długoterminowych badaniach rakotwórczości (trwających 104 tygodnie) u szczurów i myszy zaobserwowano wzrost częstości występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych i gruczolaków komórek pęcherzykowych tarczycy u myszy oraz gruczolaków i raków wątroby u samców szczurów. Indukcja enzymów CYP450 i glukuronidacja tyroksyny są najbardziej prawdopodobnymi mechanizmami odpowiedzialnymi za powstawanie tego typu zmian nowotworowych u zwierząt. Nie uważa się, żeby te mechanizmy miały istotne znaczenie podczas stosowania leku u ludzi. W opisanych badaniach brak danych dotyczących ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Badania na myszach wykazały, że doksylamina przekracza barierę łożyskową. Lek wykrywany był w zarodkach w stężeniu większym niż stężenie, jakie występowało w osoczu ciężarnych samic.

U szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność nawet po zastosowaniu dawek znacznie większych niż zalecane w praktyce klinicznej.

Brak danych dotyczących wpływu na rozwój około- i poporodowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza

Laktoza jednowodna

Krospowidon (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Sodu stearylofumaratan

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6 mPa·s

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350
Polidekstroza
Talk
Czerwień Allura (E129)
Erytrozyna (E127)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania

7, 10, 14 tabletek powlekanych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26599

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.09.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO