

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SENTINO, 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 12,5 mg doksyłaminy wodorobursztynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: żółcień pomarańczowa, lak (E 110), czerwien koszenilowa, lak (E 124), glukoza (jako składnik maltodekstryny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Czerwona, okrągła tabletka powlekana z linią podziału z jednej strony o średnicy 7,5 mm.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe, objawowe leczenie sporadycznie występującej bezsenności u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w wieku powyżej 18 lat)

Zalecana dawka wynosi 12,5 mg (1 tabletka), podawana 30 minut przed snem.

Dawkę można zwiększyć do 25 mg, jeśli początkowa dawka nie zapewnia wystarczającego łagodzenia objawów bezsenności.

W przypadku uczucia senności w ciągu dnia zaleca się wcześniejsze przyjęcie dawki w celu zapewnienia przynajmniej 8-godzinnego odstępu czasu od przyjęcia produktu do momentu przebudzenia lub w przypadku przyjęcia dawki 25 mg zmniejszenie dawki następnym razem do 12,5 mg (1 tabletki).

Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 25 mg (2 tabletki).

Okres leczenia powinien być jak najkrótszy. Leczenie trwa zwykle od kilku dni do jednego tygodnia.

Leku nie należy podawać przez okres dłuższy niż 7 dni, chyba że w opinii lekarza jest to zalecane.

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego SENTINO u stosowania u dzieci i (lub) młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności doksylaminy jako leku nasennego u dzieci i (lub) młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w wieku podeszłym

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 (1 tabletkę), podawane 30 minut przed snem. Dawkę można zwiększyć do 25 mg (2 tabletki), jeżeli dawka początkowa okaże się nieskuteczna do zniesienia bezsenności. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dawkę należy zmniejszyć do 12,5 mg (1 tabletkę) na dobę. Skuteczność leczenia należy poddawać ciągłej ocenie.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i wątroby. Pacjenci z chorobami nerek i (lub) wątroby mogą być bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, wywołanych stosowaniem doksylaminy z powodu kumulacji leku i jego metabolitów. Doksylamina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby, jak również w krańcowych stadiach niewydolności nerek; należy jej także unikać u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i wątroby. W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i wątroby zalecane jest zmniejszenie dobowej dawki do 12,5 mg (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować 30 minut przed udaniem się na spoczynek, popijając odpowiednią ilością płynu (najlepiej wodą). Przed przyjęciem doksylaminy należy się upewnić, czy jest wystarczająco długi okres czasu na sen (8 godzin), aby uniknąć senności następnego dnia rano.

Produkt leczniczy SENTINO można przyjmować z jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ nie powoduje to różnic w dostępności biologicznej tego leku (patrz punkt 4.5).

Podczas przyjmowania produktu leczniczego SENTINO nie należy pić napojów alkoholowych (patrz punkt 4.5).

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na doksylaminy wodorobursztynian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- nadwrażliwość na inne leki przeciwhistaminowe. Należy brać pod uwagę możliwość reakcji krzyżowych z innymi lekami przeciwhistaminowymi, dlatego leków przeciwhistaminowych H1 nie wolno stosować u pacjentów, u których istnieje nadwrażliwość na którykolwiek lek z tej grupy;
- astma;
- przewlekłe zapalenie oskrzeli;
- rozedma płuc;
- jaskra;
- rozrost gruczołu krokowego;
- choroba wrzodowa powodująca zwężenie przewodu pokarmowego;
- zwężenie odźwiernikowo-dwunastnicze;
- zwężenie ujścia pęcherza moczowego;

- ciężkie zaburzenie czynności wątroby i nerek;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO);
- jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP450. Należą do nich selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), leki przeciwartymiczne (amiodaron), przeciwwirusowe inhibitory proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir) i związki przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itraconazol, worykonazol), terbinafina, chinidyna, nefazodon, bupropion i gemfibrozyl;
- Produkt leczniczy SENTINO jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na charakter dolegliwości istnieje ryzyko niewłaściwego stosowania doksyłaminy, 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 SENTINO nie należy stosować przez okres dłuższy niż 7 dni bez konsultacji z lekarzem. Nie należy przekraczać zalecanego dawkowania.

Jeżeli w ciągu dnia pojawi się senność, zaleca się zmniejszenie podawanej dawki (patrz punkt 4.2) lub podawanie jej odpowiednio wcześniej, aby zapewnić przynajmniej 8-godzinny odstęp od przyjęcia leku do momentu przebudzenia.

Należy zachować ostrożność w następujących sytuacjach:

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. W zaburzeniach umiarkowanych zaleca się unikanie stosowania doksyłaminy. W przypadku łagodnego nasilenia konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów chorych na padaczkę, ponieważ leki przeciwhistaminowe mogą czasem powodować nadpobudliwość, nawet w dawkach terapeutycznych, a w rezultacie obniżać próg drgawkowy.

Zaburzenia pracy serca

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z niewydolnością serca. Szczególna ostrożność zalecana jest w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ leki przeciwhistaminowe mogą zwiększać ciśnienie.

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

Słuch

Doksyłamina może maskować ototoksyczne działanie niektórych leków (m.in. aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, karboplatyny, cisplatyny, chlorochiny i erytromycyny); dlatego należy regularnie przeprowadzać badania słuchu.

Odwodnienie

Leki przeciwhistaminowe H1 mogą powodować nasilenie objawów odwodnienia oraz udaru cieplnego na skutek zmniejszonego wydzielania potu w wyniku działania przeciwcholinergicznego.

Jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu hamującym na OUN

W trakcie leczenia należy unikać picia alkoholu (patrz punkt 4.5).

Doksylamina może powodować addytywne działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) w przypadku jednoczesnego stosowania z alkoholem, lekami nasennymi, lekami uspokajającymi oraz innymi lekami o działaniu hamującym na OUN. Ponadto działanie przeciwocholinergiczne leków przeciwhistaminowych może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania z przeciwocholinergicznymi lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (patrz punkt 4.5).

Osoby w wieku podeszłym

W przypadku osób w wieku powyżej 65 lat zalecana jest ostrożność z powodu większej wrażliwości na występowanie działań niepożądanych. Skuteczność leczenia należy poddawać ciągłej ocenie (patrz punkt 4.2).

Działanie przeciwocholinergiczne doksylaminy zwykle objawia się suchością w jamie ustnej, zaparciami, zatrzymaniem moczu i niewyraźnym widzeniem, ale może ono również powodować nasilenie senności w ciągu dnia oraz zaburzenia błędnika. U osób starszych opisywano również większe ryzyko upadków (patrz punkt 4.8).

Leki przeciwhistaminowe mają często działanie przeciwocholinergiczne, na które osoby w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwe. Podczas terapii lekami przeciwhistaminowymi należy zachować ostrożność, w szczególności u pacjentów z istniejącymi schorzeniami, które mogą ulec nasileniu w wyniku działania przeciwocholinergicznego, jak np. zatrzymanie lub utrudniony odpływ moczu, jaskra z zamkniętym kątem, nieleczone nadciśnienie wewnątrzgałkowe lub niekontrolowana jaskra pierwotna z otwartym kątem i niedrożność żołądkowo-jelitowa.

Inne stany, które mogą wymagać zachowania ostrożności

- hipokaliemia lub inne zmiany gospodarki elektrolitowej;
- zatrzymanie moczu.

Sok grejpfrutowy

Nie wiadomo, czy sok grejpfrutowy hamuje metabolizm doksylaminy. Pacjenci powinni unikać spożywania grejpfrutów podczas stosowania doksylaminy.

Wpływ doksylaminy na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

Tolerancja

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

Niepamięć następcza

Nawet w dawkach terapeutycznych leki nasenne mogą wywoływać niepamięć następczą, szczególnie w ciągu pierwszych kilku godzin po zażyciu, mimo iż tego rodzaju oddziaływanie nie jest przypisywane doksylaminie. Ryzyko to zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki, jednak wystarczająco długi, nieprzerwany sen (7-8 godzin) może je ograniczyć.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt zawiera czerwień koszenilową, lak (E 124) i żółcień pomarańczową, lak (E 110). Lek może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera glukozę (jako składnik maltodekstryny). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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

Ponieważ niektóre leki przeciwhistaminowe mogą wydłużać odstęp QT (mimo iż oddziaływania tego nie zaobserwowano w przypadku doksyłaminy), należy unikać jednoczesnego podawania innych leków wydłużających odstęp QT (np. leków przeciwaritmicznych, niektórych antybiotyków, niektórych leków przeciwmalarycznych, niektórych leków przeciwhistaminowych, niektórych leków zmniejszających stężenie lipidów oraz niektórych leków przeciwpyschotycznych).

Należy też 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).

Leki przeciwhistaminowe mogą powodować działanie addytywne w przypadku jednoczesnego stosowania z alkoholem oraz lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (np. barbiturany, leki nasenne, leki uspokajające, anksjolityki, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpyschotyczne, prokarbazyna).

W trakcie leczenia doksyłaminą należy unikać picia alkoholu, ponieważ może to w nieprzewidywalny sposób nasilić jej działanie.

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

Działanie przeciwocholinergiczne może się nasilać i wydłużać podczas jednoczesnego stosowania doksyłaminy z innymi lekami przeciwocholinergicznymi (takimi jak leki przeciwd depresyjne, leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, inhibitory monoaminooksydazy, leki przeciwpyschotyczne, atropinowe leki rozkurczowe, dyzopiramid).

Należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie doksyłaminy z następującymi lekami: lekami przeciwhistaminowymi stosowanymi na skórę (takimi jak difenhydramina w postaci kremu, maści, w aerozolu), lekami rozkurczowymi (takimi jak atropina, alkaloidy pokrzyku) oraz skopolaminą.

Interakcje farmakokinetyczne

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na farmakokinetykę doksyłaminy:

Enzymy odpowiedzialne za metabolizowanie doksyłaminy nie są znane. Nie należy w związku z tym stosować silnych inhibitorów izoenzymu CYP450 jednocześnie z doksyłaminą, ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na te leki, a w związku z tym większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz sedacji w ciągu dnia. Należą do nich selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), leki przeciwaritmiczne (amiodaron), przeciwwirusowe inhibitory proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir) i związki przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itraconazol), bupropion i gemfibrozyl (patrz punkt 4.3).

Wpływ doksyłaminy na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Wiedza na temat potencjału doksyłaminy w zakresie hamowania metabolizmu innych leków jest ograniczona. Dlatego też produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym nie powinny być stosowane w skojarzeniu z doksyłaminą, ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na te leki.

Interakcje z pokarmem

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 laboratoryjnych

Doksylamina może zaburzać wyniki alergicznych testów skórnych. Zaleca się odstawienie tego leku na trzy dni przed poddaniem się takim badaniom.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma bezpośrednich danych na temat przechodzenia doksylaminy przez łożysko u ludzi. Wiadomo, że lek przenika do płodów myszy (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania na płód w dawkach terapeutycznych. Nie można jednak wykluczyć możliwości oddziaływania farmakologicznego na płód. Dane niekliniczne dotyczące toksycznego działania na rozrodczość są niewystarczające. Zalecane jest unikanie stosowania produktu leczniczego SENTINO podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma pewności czy doksylamina przenika do mleka kobiecego, wiadomo jednak, że inne leki przeciwhistaminowe wykazują taką właściwość. 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. Doksylamina 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 SENTINO ma znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ doksylamina powoduje senność, może wpływać na osłabienie czujności i zaburzać zdolność reagowania, 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

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.

Działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza;

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy;
Niezbyst często: szумы uszne;

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie;
Niezbyst często: podwójne widzenie;

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość w jamie ustnej, zaparcia;
Niezbyst często: nudności, wymioty, biegunka;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyst często: uczucie osłabienia, obrzęki obwodowe;

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność;
Rzadko: drżenia, napady drgawkowe;

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: pobudzenie (szczególnie u ludzi w podeszłym wieku);

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: nasilenie wydzielania oskrzelowego;

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zatrzymanie moczu;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyst często: wysypka skórna;

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyst często: hipotonia ortostatyczna.

Inne działania niepożądane o nieznanej częstości występowania, zgłoszone po wprowadzeniu doksylaminy do obrotu:

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: złe samopoczucie ogólne.

Inne działanie niepożądane opisane w opublikowanych badaniach klinicznych doksylaminy:

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle górnej części brzucha;
Niezbyst często: niestrawność;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie;
Niezbyst często: uczucie zrelaksowania;

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy;

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność, pobudzenie;

Niezbyt często: koszmary senne;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność.

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

Przedawkowanie doksylaminy rzadko stanowi zagrożenie dla życia. Całkowite ustąpienie objawów następuje zwykle w okresie 24-48 godzin.

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

Objawy przedawkowania to: senność, zahamowanie lub pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, działanie przeciwocholinergiczne (rozszerzone źrenice, gorączka, suchość w jamie ustnej, zmniejszone napięcie jelit), uderzenia gorąca, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, nudności, wymioty, pobudzenie, chwiejny chód, zawroty głowy, rozdrażnienie, sedacja, arytmie, splątanie i omamy. U pacjentów może wystąpić majaczenie, zaburzenia psychiczne, niedociśnienie, drgawki, zmniejszona częstość oddechów, utrata przytomności, śpiączka i śmierć.

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.

Brak swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania leków przeciwhistaminowych oznacza, że leczenie musi mieć charakter objawowy i podtrzymujący oraz może obejmować:

- sprowokowanie wymiotów
- płukanie żołądka
- leczenie niedociśnienia lekami obkurczającymi naczynia, takimi jak noradrenalina lub fenylefryna. Nie należy stosować adrenaliny, ponieważ jej podanie może spowodować jeszcze większe obniżenie ciśnienia tętniczego.

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.

Wczesne wykrywanie i leczenie rabdomiolizy są niezbędne dla zminimalizowania stopnia uszkodzenia nerek. Leczenie rabdomiolizy spowodowanej przedawkowaniem doksylaminy obejmuje intensywne nawadnianie i alkalizację moczu. U osób dorosłych intensywne nawadnianie dożylnymi

krystaloidami, takimi jak 0,9% roztwór soli fizjologicznej lub roztworem Ringera z mleczanami z szybkością 300-500 ml/h jest niezbędne. Jak dotąd nie zaobserwowano różnicy w skuteczności pomiędzy solą fizjologiczną a roztworem Ringera z mleczanami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, etery alkiloaminowe, doksyamina. Kod ATC: R06AA09.

Doksyamina jest lekiem przeciwhistaminowym, pochodną etanoloaminy, będącą kompetycyjnym, odwracalnym i niespecyficznym antagonistą receptorów histaminy H_1 .

Doksyamina wykazuje silne działanie nasenne i uspokajające, jak również przeciwwymiotne i przeciwholinergiczne. Doksyamina przenika przez barierę krew-mózg i oddziałuje na centralne receptory H_1 , wywołując efekt uspokajający. Wydaje się, że efekt ten może również występować z powodu antagonizmu wobec receptorów muskarynowych i serotoninowych.

Doksyamina skutecznie skraca czas oczekiwania na zaśnięcie oraz wydłuża czas trwania i zwiększa głębokość snu. Działanie nasenne osiąga się w ciągu 30 minut i jest najsilniejsze w okresie 1-3 godzin po podaniu co odpowiada maksymalnemu stężeniu leku w osoczu. Działanie nasenne utrzymuje się przez 6-8 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Doksyaminę wodorobursztynian jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Stężenie maksymalne po podaniu leku osiąga się w ciągu 2-3 godzin (T_{max}).

Dystrybucja:

Dystrybucja tkankowa leku przebiega zwykle szybko. Wiązanie z białkami osocza w porównaniu z innymi lekami przeciwhistaminowymi jest małe (24% z albuminą ludzką). Doksyamina przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm:

Nie przeprowadzono wyczerpujących badań dotyczących metabolizmu doksyaminę, choć wydaje się, że jest ona szybko metabolizowana głównie w wątrobie.

Wiadomo, że doksyamina jest metabolizowana do pochodnych demetylowych i N-acetylowych. Doksyamina jest podobnym do fenobarbitalu induktorem cytochromu P450 u myszy, ale nadal nie jest jasne, czy doksyamina może działać jako induktor enzymu u ludzi.

Eliminacja:

Lek wydalaný jest głównie z moczem w postaci niezmienionej doksyaminę (ok. 60%), jak również w postaci metabolitów nordoksyaminę i dinordoksyaminę. Okres półtrwania u ludzi wynosi 10-13 godzin.

Brak danych dotyczących farmakokinetyki doksyaminę u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i wątroby. Można się jednak spodziewać zwiększonej ekspozycji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności na zwierzętach wykazały, że doksyamina jest substancją o bardzo niewielkim potencjale toksyczności w dawkach terapeutycznych.

Niektóre z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wskazywały na możliwość uszkodzenia wątroby u gryzoni.

Doksylamina powodowała powstawania guzów wątroby u myszy i szczurów oraz guzów gruczołu tarczowego u myszy.

Nie zaobserwowano wpływu na płodność u szczurów, nawet w dawkach wielokrotnie przekraczających dawki terapeutyczne.

Badania wykazały niekorzystny wpływ doksylaminy na rozwój u szczurów, myszy i naczelnych (wpływ na rozwój kości, śmiertelność płodową i teratogenność).

Badania na myszach wskazują, że doksylamina przechodzi przez barierę łożyskową i może kumulować się we krwi płodu, osiągając wyższe stężenia niż we krwi ciężarnych samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka (OPADRY II Complete Film Coating System 57U35237 Red):

Hypromeloza (15 mPas)

Polidekstroza

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Maltodekstryna

Trójglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Czerwień koszenilowa, lak (E 124)

Żółcień pomarańczowa, lak (E 110)

Żółcień chinolinowa, lak (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PCTFE w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7 szt., 14 szt., 20 szt.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

US Pharmacia Sp. z o.o.
ul. Ziębicka 40
50-507 Wrocław

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26699

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03-11-2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO