

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dorminox, 12,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 12,5 mg doksyłaminy wodorobursztynianu (*Doxylamini hydrogenosuccinas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: żółcień pomarańczowa, lak (E 110), czerwien koszenilowa, lak (E 124) i sól.

Każda tabletkę powlekana zawiera 0,006 mg żółcieni pomarańczowej, lak (E 110), 0,20 mg czerwieni koszenilowej, lak (E 124), 0,15 mg (0,006 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Czerwona, okrągła tabletkę powlekana z linią podziału po jednej stronie, 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 od 18 lat i powyżej)*

Zalecana dawka początkowa to 12,5 mg przyjmowana na 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) na dobę.

Okres leczenia powinien być jak najkrótszy. Leczenie trwa zwykle od kilku dni do jednego tygodnia. Produktu nie należy podawać przez okres dłuższy niż 7 dni bez konsultacji z lekarzem.

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

### *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 produktu ułatwiającego zasypianie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

### *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 akumulacji substancji czynnej i jej metabolitów. Doksylamina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby, jak również w końcowych 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 dawki dobowej do 12,5 mg (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać na pół godziny przed planowanym snem, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Produkt leczniczy można przyjmować z jedzeniem lub po jedzeniu.

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

Podczas stosowania produktu leczniczego Dorminox 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 substancję czynną 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 H<sub>1</sub> nie wolno stosować u pacjentów, u których istnieje nadwrażliwość na którykolwiek produkt z tej grupy.
- Astma.
- Przewlekłe zapalenie oskrzeli.
- Rozedma płuc.
- Jaskra.
- Rozrost gruczołu krokowego.
- Zwężenie przewodu pokarmowego z powodu wrzodu trawiennego.
- Zwężenie odźwiernikowo-dwunastnicze.
- Zwężenie ujścia pęcherza moczowego.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek i wątroby.
- Jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO).

- Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami izoenzymów CYP450. Należą do nich: selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), leki przeciwwarytmiczne (amiodaron), przeciwwirusowe inhibitory proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir) i związki przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itraconazol, worykonazol), terbinafina, chinidyna, nefazodon, bupropion i gemfibrozyl.
- 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 Dorminox 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 lub podawanie jej odpowiednio wcześniej, aby zapewnić przynajmniej 8-godzinny odstęp czasu od przyjęcia produktu leczniczego do momentu przebudzenia (patrz punkt 4.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek*

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek o umiarkowanym nasileniu. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawkę dobową do 12,5 mg.

##### *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 serca*

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z niewydolnością serca.

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

##### *Słuch*

Doksyłamina może maskować ototoksyczne działanie niektórych produktów (m.in. aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, karboplatyny, cisplatyny, chlorochiny i erytromycyny). W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego zdecyduje lekarz, zaleci regularne przeprowadzanie badania słuchu.

##### *Odwodnienie*

Leki przeciwhistaminowe H<sub>1</sub> mogą powodować nasilenie objawów odwodnienia oraz udaru cieplnego na skutek zmniejszonego wydzielania potu w wyniku działania przeciwholinergicznego.

##### *Jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu hamującym na OUN*

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

Doksyłamina może powodować efekt addytywny 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 przeciwholinergiczne leków przeciwhistaminowych może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwholinergicznymi lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (patrz punkt 4.5).

##### *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).

Działanie przeciwocholinergiczne doksylaminy wodorobursztynianu zwykle objawia się suchością w ustach, zaparciami, zatrzymaniem moczu i niewyraźnym widzeniem, ale może ono również powodować nasilenie senności w ciągu dnia oraz zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. 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.

*Amnezja następcza*

Nawet w dawkach terapeutycznych leki nasenne mogą wywoływać amnezję 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.

*żółcień pomarańczowa, lak (E 110) i czerwień koszenilowa, lak (E 124)*

Produkt może powodować reakcje alergiczne.

*Sód*

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

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

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).

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

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

Leki przeciwhistaminowe mogą powodować efekt addytywny w przypadku jednoczesnego stosowania z alkoholem oraz produktami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (np. barbiturany, leki nasenne, leki uspokajające, leki przeciwłękowe, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, prokarbazyna).

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

Działanie przeciwocholinergiczne może się nasilać podczas jednoczesnego stosowania doksyłaminy z innymi lekami cholinolitycznymi (takimi jak leki przeciwdepresyjne, leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, inhibitory monoaminooksydazy, leki przeciwpsychotyczne, atropinowe leki rozkurczowe, dyzopiramid).

Należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie doksyłaminy z następującymi produktami leczniczymi: 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 produkty, a w związku z tym większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz sedacji w ciągu dnia. Należą do nich selektywne inhibitory wychwytu 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 jedzeniem*

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

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Badania epidemiologiczne produktów leczniczych zawierających doksyłaminę nie dowiodły działania teratogennego u ludzi. Duża ilość danych dotyczących stosowania doksyłaminy u kobiet w ciąży wskazuje na brak wpływu na występowanie wad rozwojowych oraz toksyczności dla płodu i noworodka. Zaleca się unikanie stosowania doksyłaminy w okresie ciąży, chyba, że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla rozwijającego się płodu.

### Karmienie piersią

Fizykochemiczne dane sugerują przenikanie doksyłaminy do mleka kobiet karmiących piersią. 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. Doksyłamina 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 Dorminox wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ doksyłamina powoduje senność, może wpływać na osłabienie czujności i zaburzać zdolność reagowania. Z tego względu w okresie stosowania produktu należy unikać prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn, przynajmniej w ciągu pierwszych kilku dni stosowania produktu, do czasu stwierdzenia, w jaki sposób produkt ten wpływa na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w zależności od przyjętej dawki oraz czasu, jaki upłynął od jej przyjęcia.

## 4.8 Działania niepożądane

### ***Podsumowanie profilu bezpieczeństwa***

Działania niepożądane spowodowane doksyłaminą są na ogół łagodne i przemijające oraz częściej występują w okresie pierwszych kilku dni leczenia. Najczęstsze działania niepożądane to senność oraz działanie przeciwocholinergiczne: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, niewyraźne widzenie, zatrzymanie moczu, nasilenie wydzielania oskrzelowego oraz zawroty głowy.

### ***Lista działań niepożądanych***

Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu doksyłaminy do obrotu przedstawione są w kolejności malejącej w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania:

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 ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, leukopenia lub agranulocytoza
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	pobudzenie (szczególnie u osób w podeszłym wieku)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	senność
	Rzadko	drżenia, napady drgawkowe
Zaburzenia oka	Często	niewyraźnie widzenie
	Niezbyt często	podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	hipotonia ortostatyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	nasilenie wydzielania oskrzelowego
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia
	Niezbyt często	nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	wysypka skórna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	uczucie osłabienia, obrzęki obwodowe
	Częstość nieznana	złe samopoczucie ogólne

Inne działania niepożądane opisane w opublikowanych badaniach klinicznych doksyłaminy:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia psychiczne	Często	bezsenna, pobudzenie
	Niezbyt często	koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, ból 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 doksyłaminy) to:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie lub zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	depresja

Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia koordynacji, zaburzenia pozapiramidowe, parestezje, zaburzenia psychoruchowe
Zaburzenia serca	zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zmniejszenie wydzielania oskrzelowego
Zaburzenia żołądka i jelit	refluks dwunastniczo-żołądkowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zmiana czynności wątroby (żółtaczka cholestatyczna)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, alergiczne zapalenie skóry, nadmierne pocenie, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	bóle mięśni
Badania diagnostyczne	wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG

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

Osoby 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**

Przedawkowanie doksyłaminy rzadko stanowi zagrożenie dla życia. Całkowite ustąpienie objawów następuje zwykle w okresie 24-48 godzin od zażycia produktu leczniczego.

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

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



Ciężkim powikłaniem może być rhabdomyoliza, 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 rhabdomyolizy 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 rhabdomyolizy. Większość przypadków ma jednak łagodny przebieg. Jeżeli nie występują inne powikłania, ostra niewydolność nerek w rhabdomyolizie 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 tętniczego 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 doksyłaminy. 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 rhabdomyolizy są niezbędne dla zminimalizowania stopnia uszkodzenia nerek. Leczenie rhabdomyolizy spowodowanej przedawkowaniem doksyłaminy 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, doksyłamina, kod ATC: R06AA09

#### Mechanizm działania

Doksyłamina jest lekiem przeciwhistaminowym, pochodną etanoloaminy, będącą kompetycyjnym, odwracalnym i niespecyficznym antagonistą receptorów histaminowych H<sub>1</sub>.

#### Działanie farmakodynamiczne

Doksyłamina wykazuje silne działanie nasenne i uspokajające, jak również przeciwwymiotne i przeciwocholinergiczne. Doksyłamina przenika przez barierę krew-mózg i oddziałuje na centralne receptory H<sub>1</sub>, wywołując efekt uspokajający. Wydaje się, że efekt ten może również występować z powodu antagonizmu receptorów muskarynowych i serotoninergetycznych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doksyłamina skutecznie skraca czas oczekiwania na zaśnięcie oraz wydłuża czas trwania i zwiększa głębokość snu.

Działanie nasenne osiągnięte jest w ciągu 30 minut i jest najsilniejsze w okresie 1-3 godzin po przyjęciu produktu co odpowiada maksymalnemu stężeniu produktu w osoczu. Profil działań niepożądanych doksyłaminy związany jest głównie z jej farmakologią (połączenie działania przeciwocholinergicznego i (lub) przeciwhistaminowego) oraz farmakokinetyką. Resztkowa sedacja w ciągu dnia spowodowana

długością okresu półtrwania doksyłaminy może wystąpić w przypadkach podawania produktu leczniczego tuż przed snem. Stopień rozbudzenia i wydajności następnego dnia po zażyciu nie zostały adekwatnie zbadane.

Zaburzenia snu mogą negatywnie wpływać na procesy fizjologiczne i prowadzić do spadku sprawności psychofizycznej. O bezsenności mówimy między innymi wtedy, gdy: czas zasypiania przekracza pół godziny, łączne wybudzenie się w czasie nocy trwa dłużej niż pół godziny, zakłócenie takie występuje co najmniej przez trzy noce w poszczególnym tygodniu i zła jakość snu powoduje zmęczenie lub obniżoną sprawność psychofizyczną w ciągu dnia.

Przejściowo występujące zaburzenie snu zwykle trwa kilka dni i jest związane z występowaniem pewnych czynników, takich jak np. stany chorobowe, niepokój, hałas, niewłaściwa temperatura otoczenia czy zmiana strefy czasu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Doksyłamina jest dobrze rozpuszczalna, a badania *in vitro* w komórkach Caco-2 sugerują wysoki stopień przenikalności. Po podaniu produktu średnie maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2-3 godzinach ( $T_{max}$ ).

W przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach badaniach dostępności biologicznej podano 25 mg doksyłaminy na czczo lub z pokarmem i 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
$AUC_{\infty}$ (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 <sup>-1</sup> )	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

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

### Metabolizm

Nie przeprowadzono wyczerpujących badań dotyczących metabolizmu doksyłaminy, a biorące w niej udział enzymy nie zostały zidentyfikowane. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja, N-oksydacja, hydroksylacja, N-acetylowanie, N-desalkylacja i rozszczepienie eteru. Doksyłamina jest podobnym do fenobarbitalu induktorem cytochromu P450 u myszy, ale nadal nie jest jasne, czy doksyłamina może działać jako induktor enzymu u ludzi.

### Eliminacja

U zdrowych, dorosłych ochotników okres półtrwania wynosi około 10-13 godzin, zwiększając się do około 12-16 godzin u osób w podeszłym wieku. Produkt wydalany jest głównie z moczem w postaci niezmięnionej doksyłaminy (około 60%), jak również w postaci metabolitów nordoksyłaminy i dinordoksyłaminy.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Działanie nasenne osiągnięte jest w ciągu 30 minut i jest najsilniejsze w okresie 1-3 godzin po podaniu. Działanie utrzymuje się w okresie 6-8 godzin.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że doustne podawanie doksyliny powoduje uszkodzenie wątroby u gryzoni. Doksylina (podobnie jak fenobarbital) jest silnym induktorem cytochromu P450 u myszy, brak jednak dowodów na potwierdzenie tego rodzaju indukcji u ludzi. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów wykazały zmniejszony przyrost masy ciała oraz rozszerzenie źrenic i drżenie.

W badaniach rakotwórczości (104 tygodnie) stwierdzono, iż doksylina powodowała powstawanie guzów wątroby u myszy i szczurów oraz guzów tarczycy u myszy. Indukcja enzymu CYP450 oraz glukuronidacja tyroksyny wraz ze zmniejszeniem stężenia tyroksyny w surowicy oraz zwiększeniem ilości hormonów stymulujących tarczycę to najbardziej prawdopodobne mechanizmy powstawania tych nowotworów u zwierząt. Mechanizm ten nie ma znaczenia w przypadku ludzi. W opisanych powyżej badaniach brakuje danych dotyczących ekspozycji układowej.

Badania na myszach wykazały, że doksylina przenika przez barierę łożyskową, a lek jest wykrywalny we krwi płodu w stężeniu większym niż w osoczu ciężarnych samic. Badania prowadzone na szczurach nie wykazały wpływu na płodność, nawet po dawkach o wiele większych, niż zalecane w praktyce klinicznej. Brak danych dotyczących rozwoju w okresie okołopoporodowym.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza (15 mPa s)  
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 pudełku tekturowym zawierający 7 lub 14 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **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**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26676

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.10.2021 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.10.2021 r.