
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nitedor, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg doksyłaminy wodorobursztynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 158,34 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,61 mg – 1,36 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Wymiary tabletki: 12 mm x 6 mm.

Linia podziału służy jedynie do przełamywania tabletki w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia tabletki na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe, objawowe leczenie sporadycznie występującej bezsenności (trudności z zasypianiem, częste przebudzenia nocne) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

- 25 mg doksyłaminy wodorobursztynianu raz na dobę
- 50 mg doksyłaminy wodorobursztynianu raz na dobę jako dawka maksymalna w leczeniu ciężkich zaburzeń snu

Tabletki należy przyjmować na około od pół do jednej godziny przed snem.

W przypadku ostrych zaburzeń snu, w miarę możliwości, leczenie należy ograniczyć do podawania pojedynczej dawki.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy. Leczenie trwa zwykle od kilku dni do jednego tygodnia. Leczenie należy przerwać najpóźniej po dwóch tygodniach codziennego stosowania.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów z obniżoną czynnością nerek lub wątroby, pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, którzy są bardziej wrażliwi na działanie doksylaminy, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.

W przypadku dawek, których podanie nie jest możliwe z zastosowaniem produktu Nitedor, dostępne są inne produkty lecznicze z ustaloną dawką.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności doksylaminy jako leku nasennego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego doksylaminy nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy przyjmować, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki przeciwhistaminowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ostry atak astmy
- Jaskra z zamkniętym kątem przesączania
- Guz chromochłonny nadnerczy
- Przerost gruczołu krokowego z zatrzymaniem moczu
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi lub przeciwbólowymi oraz psychotropowymi (neuroleptyki, leki uspokajające, przeciwdepresyjne, lit)
- Padaczka
- Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Nitedor, jeśli u pacjenta występują:

- Zaburzenia czynności wątroby
- Zaburzenia czynności nerek
- Występujące wcześniej zaburzenia czynności serca i nadciśnienie tętnicze
- Przewlekłe choroby układu oddechowego i astma
- Refluks żołądkowo-przłykowy
- Bliznowaciejące wrzody trawienne
- Zwężenie odźwiernikowo-dwunastnicze

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania doksylaminy u pacjentów z neurologicznie widocznymi uszkodzeniami kory mózgowej i drgawkami w wywiadzie, ponieważ już w przypadku niewielkich dawek doksylaminy może dojść do wystąpienia napadów kloniczno-tonicznych (grand mal). Zaleca się kontrolę poprzez przeprowadzanie badania EEG. Nie należy przerywać trwającego leczenia napadów drgawkowych podczas stosowania produktu leczniczego Nitedor.

Podczas stosowania leków przeciwhistaminowych zgłaszano zmiany w zapisie EKG, zwłaszcza zaburzenia repolaryzacji, dlatego zaleca się regularne monitorowanie pracy serca. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności serca. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, gdyż leki przeciwhistaminowe mogą zwiększać ciśnienie krwi.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana jest ostrożność z powodu większej wrażliwości na występowanie działań niepożądanych (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku opisano także zwiększone ryzyko upadku (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni mieć zapewniony wystarczający czas snu (co najmniej 8 godzin) po przyjęciu produktu leczniczego Nitedor, tak aby następnego dnia rano nie doszło do obniżenia zdolności reagowania.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

Doksylamina może wpływać na badania alergików:

- Próba prowokacyjna z histaminą lub antygenem podawanymi drogą wziewną: możliwe zahamowanie odpowiedzi na badanie
- Test skórny na obecność antygeny: Możliwe zahamowanie reakcji w postaci pojawienia się bąbli pokrzywkowych i zaczerwienienia

Zaleca się przerwanie przyjmowania tego produktu leczniczego na 3 dni przed wykonaniem tych badań.

Nitedor zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Nitedor zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Podczas jednoczesnego stosowania doksylaminy i inhibitorów monoamino oksydazy (MAO) może wystąpić niedociśnienie tętnicze oraz zwiększenie hamującego działania na czynność ośrodkowego układu nerwowego i układu oddechowego. Dlatego jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Jednoczesne stosowanie doksylaminy i innych produktów leczniczych (np. niektóre neuroleptyki, leki uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwbólowe, znieczulające, leki przeciwpadaczkowe, leki zwiotczające mięśnie, inne leki przeciwhistaminowe) może zwiększać działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy.

Należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania doksylaminy, gdyż może on wpływać w sposób nieprzewidywalny na jej działanie.

Jednoczesne stosowanie doksylaminy i innych produktów leczniczych o działaniu przeciwocholinergicznym (np. atropina, biperyden, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) może zwiększać działanie tych leków, co może prowadzić np. do porażennej niedrożności jelit, zatrzymania moczu lub ostrej jaskry.

Zmniejszeniu może ulec skuteczność następujących produktów leczniczych:

- fenytoiny,
- neuroleptyków.

Jednoczesne stosowanie doksylaminy:

- z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowo aktywnym, takimi jak guanabenz, klonidyna lub alfa-metyldopa, może nasilać działanie uspokajające.

- może zmniejszać objawy początkowego uszkodzenia ucha wewnętrznego wywołanego przez ototoksyczne produkty lecznicze (np. aminoglikozydy, salicylany, leki moczopędne).
- może powodować uzyskiwanie fałszywie ujemnych wyników testów skórnych.
- z adrenaliną nie jest zalecane, ponieważ może paradoksalnie prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia krwi (odwrócenie działania adrenaliny). W przypadku silnych wstrząsów można zastosować leczenie norepinefryną (patrz punkt 4.9). Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania doksylaminy i adrenaliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania epidemiologiczne produktów leczniczych zawierających doksylaminy bursztynian nie dowiodły wpływu na występowanie wrodzonych wad rozwojowych u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach dotyczące toksycznego działania na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Jako środek zapobiegawczy zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Nitedor podczas ciąży.

Karmienie piersią

Należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia produktem leczniczym Nitedor, ponieważ zawarta w nim substancja czynna przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat możliwego wpływu doksylaminy 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 Nitedor wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nawet w przypadku stosowania zgodnie z zaleceniami, ten produkt leczniczy może wpływać na zdolność reagowania, powodując zmniejszenie zdolności do aktywnego udziału w ruchu drogowym i obsługiwaniu maszyn. Objawy mogą się nasilać podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego z alkoholem.

W związku z tym należy całkowicie zrezygnować z prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania innych niebezpiecznych czynności, przynajmniej w pierwszej fazie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawiona poniżej lista działań niepożądanych została sklasyfikowana na podstawie częstości występowania według następujących konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: Zmiany liczby krwinek w postaci leukopenii, małopłytkowości, niedokrwistości hemolitycznej, niedokrwistości aplastycznej i agranulocytozy.

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy podanie leków przeciwhistaminowych może prowadzić do uwolnienia katecholamin.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: utrata apetytu lub zwiększony apetyt

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: zaburzenie koncentracji, depresja, wydłużenie czasu reakcji.

Istnieje również możliwość występowania reakcji „paradoksalnych”, takich jak niepokój, podniecenie, napięcie, bezsenność, koszmary senne, dezorientacja, omamy, drżenie.

Po przedłużonym okresie codziennego stosowania mogą ponownie pojawić się nasilone zaburzenia snu w przypadku nagłego przerwania leczenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: drgawki

Częstość nieznana: zawroty głowy, senność, ból głowy

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: trudności ze skupieniem uwagi, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, pogorszenie istniejącej niewydolności serca i zmiany w zapisie EKG

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: Czynność układu oddechowego może być osłabiona z powodu występowania gęstej wydzieliny, niedrożności oskrzeli i skurczu oskrzeli. Uczucie zatkanego nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: zagrażająca życiu porażenna niedrożność jelit

Częstość nieznana: zaparcia, nudności, wymioty, biegunka, ból w nadbrzuszu, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby (żółtaczka cholestatyczna)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: skórne reakcje alergiczne i reakcje nadwrażliwości na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: osłabienie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: zaburzenia oddawania moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: osłabienie, zaburzenia regulacji temperatury ciała

Uwaga:

Częstość i nasilenie działań niepożądanych mogą być zmniejszone poprzez ostrożne i indywidualne dostosowywanie dawki dobowej.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, również ryzyko upadków może być zwiększone w tej populacji.

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Zasadniczo, należy zawsze brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami jednocześnie, na przykład w przypadku przyjęcia kilku produktów leczniczych z zamiarem popełnienia samobójstwa.

Objawy przedawkowania i zatrucia

- Senność po śpiączkę, czasem podekscytowanie i splątanie z majaczeniem
- Działanie antycholinergiczne: niewyraźne widzenie, ostra jaskra, brak perystaltyki jelit, zatrzymanie moczu
- Układ sercowo-naczyniowy: niedociśnienie tętnicze, tachykardia lub bradykardia, tachyarytmia komorowa, niewydolność krążenia i serca
- Hipertermia, hipotermia
- Drgawki
- Problemy oddechowe: sinica, depresja oddechowa, zatrzymanie oddychania, zachłyśnięcie.

Leczenie przedawkowania

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące w oparciu o ogólne zasady postępowania w przypadku przedawkowania, a w szczególności:

- Wcześniej przeprowadzone płukanie żołądka i wywoływanie wymiotów w przypadku doustnego przyjęcia większych ilości produktu leczniczego.
- Przeciwwskazane jest stosowanie analeptyków, ponieważ doksyamina może obniżyć próg drgawkowy, a tym samym zwiększać ryzyko napadów.
- Ze względu na możliwość występowania reakcji paradoksalnych nie należy stosować substancji podobnych do adrenaliny w przypadku nadciśnienia tętniczego. Zaleca się stosowanie norepinefryny (np. norepinefryny w postaci ciągłej infuzji) lub amidu angiotensyny. Należy unikać stosowania agonistów receptorów beta-adrenergicznych, ponieważ nasilają one rozszerzenie naczyń.
- Objawy antycholinergiczne można leczyć podając fizostygminy salicylan (1-2 mg IV) (ewentualnie powtórzyć); należy jednak unikać rutynowego stosowania z powodu ciężkich działań niepożądanych.
- W przypadku powtarzających się napadów padaczkowych wskazane jest stosowanie leków przeciwdrgawkowych, pod warunkiem, iż możliwe będzie wykonanie sztucznego oddychania z uwagi na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.
- Wymuszona diureza wykazuje niską skuteczność, ponieważ leki przeciwhistaminowe występują w moczu w niewielkich ilościach. Jeśli nie można wykluczyć mieszanych zatruc, skuteczna może okazać się hemodializa oraz dializa otrzewnowa.

W bardzo rzadkich przypadkach po przedawkowaniu obserwowano rabdomiolizę, która może prowadzić do niewydolności nerek. W związku z tym uzasadnione jest przeprowadzanie regularnej oceny stanu zdrowia pacjenta poprzez określenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK). Te ciężkie działania niepożądane nie były opisywane po przedawkowaniu dawek terapeutycznych, tj. dawka, która prowadzi do wystąpienia rabdomiolizy i zgonu wynosi odpowiednio 13 mg/kg oraz 25 mg/kg, co stanowi prawie 100-krotność zakresu terapeutycznego. Wczesne wykrywanie i leczenie rabdomiolizy są niezbędne dla zminimalizowania stopnia uszkodzenia nerek. Leczenie rabdomiolizy

spowodowanej przedawkowaniem doksyłaminy obejmuje intensywne nawadnianie i alkalizację moczu. U osób dorosłych intensywne nawadnianie dożylnymi krystaloidami, takimi jak 0,9% roztwór chlorku sodu lub roztwór Ringera z mleczanem, z szybkością 300-500 ml/h jest niezbędne. Do tej pory nie stwierdzono różnicy w skuteczności pomiędzy roztworem chlorku sodu a roztworem Ringera z mleczanem. W zależności od objawów stosuje się różne środki terapeutyczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Doksyłamina jest pochodną etanoloaminy o działaniu blokującym receptory histaminy H1. W ten sposób zmniejsza aktywację receptorów H1, co prowadzi do rozszerzania naczyń, zwiększenia przepuszczalności ścian naczyń włosowatych i uwrażliwienia receptorów bólowych.

Poza działaniem blokującym, w którym pośredniczy receptor H1, doksyłamina wykazuje działanie uspokajające. Dowiedziono, iż doksyłamina skraca czas zasypiania oraz wydłuża czas trwania snu i poprawia jego jakość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Doksyłamina jest szybko i prawie w całości wchłaniana po podaniu doustnym. Początkowy efekt działania występuje po upływie 30 minut, a maksymalne stężenie mierzone po 2,4 godzin po podaniu doustnym pojedynczej dawki 25 mg wynosiło 99 ng/ml. Efekt działania utrzymuje się przez 3-6 godzin.

Metabolizm

Doksyłamina jest metabolizowana głównie w wątrobie. Wykryto obecność N-desmetylodoksyłaminy, N-didesmetylodoksyłaminy i ich koniugatów N-acetylowych.

Eliminacja

U zdrowych, dorosłych ochotników okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 10-13 godzin, zwiększając się do około 12-16 godzin u osób w wieku podeszłym. Substancja czynna wydalana jest głównie z moczem w postaci niezmienionej doksyłaminy (około 60%), jak również w postaci metabolitów nordoksyłaminy i dinordoksyłaminy. Jedynie niewielkie ilości są wydalane z kałem u ludzi.

Brak danych dotyczących farmakokinetyki doksyłaminy u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i wątroby. Można się jednak spodziewać zwiększonej ekspozycji na substancję czynną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że doustne podawanie doksyłaminy u myszy i szczurów powoduje uszkodzenie wątroby u tych gryzoni.

W badaniach rakotwórczości stwierdzono, iż doksyłamina 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 toksyczności i powstawania tych nowotworów u gryzoni. Mechanizm ten nie ma znaczenia w przypadku ludzi.

U szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność nawet po zastosowaniu dawek znacznie większych niż zalecane w praktyce klinicznej. Doksylamina przenika przez barierę łożyskową, a lek jest wykrywalny we krwi płodu w stężeniu większym niż w osoczu ciężarnych samic. W badaniach embriotoksyczności, doksylaminy bursztynian nie wykazywał działania teratogennego. Nie badano potencjalnego wpływu na rozwój w okresie około- i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

Wielkości opakowań: 7, 10, 14 i 20 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO