

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dormidina, 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 12,5 mg doksyłaminy wodorobursztynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Czerwień koszenilowa A (E-124).....0,02 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Podłużne, różowe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe, objawowe leczenie sporadycznie występującej bezsenności u osób dorosłych, w wieku powyżej 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w wieku powyżej 18 lat)

Podanie doustne.

Zalecana dawka wynosi 12,5 mg do 25 mg (1 do 2 tabletek), podawanych 30 minut przed snem.

W przypadku uczucia senności w ciągu dnia zaleca się zmniejszenie dawki z 25 mg do 12,5 mg lub wcześniejsze przyjęcie dawki w celu zapewnienia przynajmniej 8-godzinnego odstępu czasu od przyjęcia leku do momentu przebudzenia.

Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 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.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Dormidina nie jest zalecany do stosowania u dzieci i (lub) młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności doksyłaminy 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 doksyłaminy z powodu akumulacji leku i jego metabolitów. Doksyłamina 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 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).

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na doksyłaminy 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), leki przeciwyarytmiczne (amiodaron), przeciwwirusowe inhibitory proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir) i związki przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol), terbinafina, chinidyna, nefazodon, bupropion i gemfibrozyl;
- Produkt leczniczy Dormidina jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Dormidina nie należy stosować przez okres dłuższy niż 7 dni, chyba że w opinii lekarza jest to zalecane.

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 czasu od przyjęcia leku do momentu przebudzenia.

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

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 etrytromycyny); 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 przeciwocholinergicznego.

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 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 doksyminy wodorobursztynianu zwykle objawia się suchością w ustach, 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 starsze 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 doksyminy. Pacjenci powinni unikać spożywania grejpfrutów podczas stosowania doksyminy.

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

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 doksyminie. Ryzyko to zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki, jednak wystarczająco długi, nieprzerwany sen (7-8 godzin) może je ograniczyć.

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych

Lek zawiera czerwień koszenilową A (E-124), która może wywoływać reakcje alergiczne. Może powodować astmę, szczególnie u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy.

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 doksylaminy), należy unikać jednoczesnego podawania innych leków wydłużających odstęp QT (np. leków przeciwarytmicznych, 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 leków 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 lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (np. barbiturany, leki nasenne, leki uspokajające, anksjolityki, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, prokarbazyna).

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 podczas jednoczesnego stosowania doksylaminy z innymi lekami przeciwocholinergicznymi (takimi jak leki przeciwdepresyjne, leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, inhibitory monoaminooksydazy, leki przeciwpsychotyczne, atropinowe leki rozkurczowe, dizopiramid).

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

Interakcje farmakokinetyczne

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na farmakokinetykę doksylaminy:

Enzymy odpowiedzialne za metabolizowanie doksylaminy nie są znane. Nie należy w związku z tym stosować silnych inhibitorów izoenzymu CYP450 jednocześnie z doksylaminą, 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), leki przeciwarytmiczne (amiodaron), przeciwwirusowe inhibitory proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir) i związki przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol), 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 leku podawanego na czczo, a leku podawanego wraz z posiłkiem.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Doksyłamina 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

Badania epidemiologiczne produktów leczniczych zawierających doksyłaminę nie dowiodły działania teratogennego u ludzi. Doświadczenie w stosowaniu doksyłaminy w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest niewystarczające. Nie można wykluczyć możliwości oddziaływania farmakologicznego na płód. Dane niekliniczne dotyczące toksycznego działania na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Zalecane jest unikanie stosowania produktu leczniczego Dormidina podczas ciąży.

Karmienie piersią

Fizykochemiczne dane sugerują przenikanie doksyłaminy 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. 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 Dormidina ma istotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ produkt leczniczy Dormidina 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 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 w ustach, zaparcia, niewyraźne widzenie, zatrzymanie moczu, nasilenie wydzielania oskrzelowego oraz zawroty głowy.

Lista działań niepożądanych:

Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawione są w kolejności malejącej w obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości 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

Bardzo często:

Zaburzenia układu nerwowego: senność

Często:

Zaburzenia żołądka i jelit: suchość w ustach, zaparcia
Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha: zawroty głowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: nasilenie wydzielania oskrzelowego

Niezbyt często:

Zaburzenia ogólne i zmiana stanu w miejscu podania: uczucie osłabienia, obrzęki obwodowe
Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka skórna
Zaburzenia ucha i błędnika: szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe: hipotonia ortostatyczna
Zaburzenia oka: podwójne widzenie

Rzadko:

Zaburzenia psychiczne: pobudzenie (szczególnie u osób w podeszłym wieku)
Zaburzenia układu nerwowego: drżenia, napady drgawkowe
Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, leukopenia lub agranulocytoza.

Inne działania niepożądane o nieznanym częstości występowania, zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu to:

Zaburzenia ogólne i zmiana stanu w miejscu podania: złe samopoczucie ogólne

Inne działania niepożądane opisane w opublikowanych badaniach klinicznych doksyłaminy:

Często:

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy
Zaburzenia żołądka i jelit: bóle górnej części brzucha
Zaburzenia ogólne i zmiana stanu w miejscu podania: zmęczenie

Zaburzenia psychiczne: bezsenność, pobudzenie

Niezbyt często:

Zaburzenia żołądka i jelit: niestrawność

Zaburzenia ogólne i zmiana stanu w miejscu podania: uczucie zrelaksowania

Zaburzenia psychiczne: koszmary senne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca

Zaburzenia żołądka i jelit: refluks dwunastniczo-żołądkowy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zmiana czynności wątroby (żółtaczką cholestatyczną)

Badania dodatkowe: wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie lub zwiększenie łaknienia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie doksyłaminy 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 ustach, 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 psychiatryczne, 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 opisano 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 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 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 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 :

Doksylamina jest lekiem przeciwhistaminowym, pochodną etanoloaminy, będącą kompetycyjnym, odwracalnym i niespecyficznym antagonistą receptorów histaminy H1.

Działanie farmakodynamiczne:

Doksylamina wykazuje silne działanie nasenne i uspokajające, jak również przeciwwymiotne i przeciwocholinergiczne. Doksylamina przenika przez barierę krew-mózg i oddziałuje na centralne receptory H1, wywołując efekt uspokajający. Wydaje się, że efekt ten może również występować z powodu antagonizmu receptorów muskarynowych i serotonergicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

Doksylamina skutecznie skraca czas oczekiwania na zaśnięcie oraz wydłuża czas trwania i zwiększa głębokości snu.

Efekt senności osiągnąć jest w ciągu 30 minut i jest najsilniejszy w okresie 1-3 godzin po podaniu co odpowiada maksymalnemu stężeniu leku w osoczu. Profil działań niepożądanych doksylaminy związany jest głównie z jej farmakologią (połączenie działania przeciwocholinergicznego i (lub) histaminergicznego) oraz farmakokinetyką. Resztkowa sedacja w ciągu dnia spowodowana długością okresu półtrwania doksylaminy może wystąpić w przypadkach podawania leku tuż przed snem. Stopień rozbudzenia i wydajności następnego dnia po zażyciu nie zostały adekwatnie zbadane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

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

W przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach badaniach dostępności biologicznej produktu leczniczego Dormidina 25 mg tabletki powlekane, podawanego 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:

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

Metabolizm:

Nie przeprowadzono wyczerpujących badań dotyczących metabolizmu doksylaminy, 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. 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:

U zdrowych, dorosłych ochotników okres półtrwania wynosi około 10-13 godzin, zwiększając się do około 12-16 godzin u osób w wieku podeszłym. Lek wydalany jest głównie z moczem w postaci niezmienionej doksylaminy (ok. 60%), jak również w postaci metabolitów nordoksylaminy i dinordoksylaminy.

Brak danych dotyczących farmakokinetyki doksylaminy 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 reprodukcję i rozwój, nie wskazują na występowanie żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że doustne podawanie doksylaminy powoduje uszkodzenie wątroby u gryzoni. Doksylamina (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 doksylamina 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 doksylamina 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

Substancje pomocnicze rdzenia:

Fosforan diwapniowy (E-341)

Celuloza mikrokrystaliczna (E-460)

Sodu glikolan skrobiowy (typ A) (skrobia ziemniaczana)

Krzemu dwutlenek bezwodny koloidalny (E-551)

Magnezu stearynian (E-572)

Substancje pomocnicze powłoki:

Hydroksypropylometyloceluloza (E-464)

Celuloza mikrokrystaliczna (E-460)

Makroglu stearynian 40 Typ I (E-431)

Glikol propylenowy (E-1520)

Tytanu dwutlenek (E-171)

Czerwień koszenilowa A (E-124)

Makrogol 400

Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Dormidina 12,5 mg tabletki powlekane dostarczane są w aluminiowych blistrach zawierających 7 i 14 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Passeig de la Zona Franca, 109

08038 Barcelona

Hiszpania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22133

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 październik 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 październik 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2017