POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Noctiben 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg doksilaminijevega hidrogensukcinata.

Pomožni snovi z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 158,34 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,61 mg – 1,36 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do skoraj bele, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete z zarezo na eni strani. Velikost tablete: 12 mm x 6 mm.
Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje občasne nespečnosti (težave pri uspavanju in prebujanje ponoči) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:
- 25 mg doksilaminijevega hidrogensukcinata dnevno
- 50 mg doksilaminijevega hidrogensukcinata dnevno kot največji odmerek pri hudih motnjah spanja

Tableto je treba vzeti približno eno uro do pol ure pred spanjem.

Če je možno, je treba zdravljenje pri akutnih motnjah spanja omejiti na posamezne odmerke. Zdravljenje naj bo kar se da kratko. Na splošno lahko traja od nekaj dni do enega tedna. Zdravljenje je treba prekiniti najkasneje po dveh tednih vsakodnevne uporabe.

Posebne populacije
Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim ali jetrnim delovanjem, starejših ali oslabelih bolnikih, ki so bolj občutljivi na učinke doksilamina, je treba odmerek zmanjšati.
Za odmerke, ki jih s tem zdravilom ne moremo doseči, so na voljo druga zdravila.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost doksilamina kot uspavalnega sredstva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani, zato se doksilamin pri tej populaciji ne sme uporabljati.

Način uporabe
Peroralna uporaba.
Tableto je treba pogoltniti s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge antihistaminike ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Akutni napad astme.
- Glavkom z zaprtim zakotjem.
- Feokromocitom.
- Hipertrofija prostate z zastojem urina.
- Akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, analgetiki ali psihotropnimi zdravili (nevroleptiki, pomirjevali, antidepresivi, litijem).
- Epilepsija.
- Sočasno zdravljenje z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Noctiben je treba uporabljati previdno pri:
- okvari jeter,
- okvari ledvic,
- že obstoječi srčni okvari in hipertenziji,
- kroničnih težavah z dihanjem in astmi,
- gastroezofagealnem refluksu,
- stenozirajoči peptični razjedi,
- obstrukciji pilorusa in dvanajstnika.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z nevrološko izraženimi poškodbami v možganski skorji in s konvulzijami v anamnezi, ker lahko pri njih že majhni odmerki doksilamina sprožijo napade grand mal. Priporočljivo je spremljanje EEG. Med zdravljenjem z zdravilom Noctiben ne smemo prekiniti že obstoječega zdravljenja epilepsije.

Med zdravljenjem z antihistaminiki so poročali o spremembah EKG, zlasti o repolarizacijskih motnjah, zato je priporočljivo redno spremljanje delovanja srca. To velja zlasti za starejše bolnike in bolnike s predhodno obstoječimi srčnimi okvarami. Posebna previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, saj lahko antihistaminiki povzročijo zvišanje krvnega tlaka.

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je potrebna previdnost, ker pri njih obstaja večja verjetnost za pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2). Pri starejših bolnikih je bilo opisano tudi povečano tveganje za padce (glejte poglavje 4.8).

Pomembno je, da bolniki po jemanju zdravila Noctiben poskrbijo, da lahko spijo dovolj dolgo časa (najmanj 8 ur), zato da zjutraj njihova sposobnost reagiranja ni zmanjšana.

Vpliv na diagnostične teste
Doksilamin lahko vpliva na alergenske teste:
- inhalacijski provokacijski test s histaminom ali antigenom: možno zmanjšanje odziva na test,
- kožni test z antigenom: možno zmanjšanje reakcije z mehurčki in rdečino.

Priporočljivo je, da jemanje zdravila začasno prekinete tri dni pred takšnimi testi.

Zdravilo Noctiben vsebuje laktozo.
Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

Med sočasno uporabo doksilamina in zaviralcev MAO lahko pride do hipotenzije in povečane depresije osrednjega živčevja in dihalne funkcije, zato je sočasno zdravljenje z zaviralci MAO kontraindicirano (glejte tudi poglavje 4.3).

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Pri sočasni uporabi se lahko povečajo centralno depresivni učinki doksilamina in drugih zdravil (npr. nekaterih nevroleptikov, pomirjeval, antidepresivov, hipnotikov, analgetikov, anestetikov, antiepileptikov, mišičnih relaksantov, drugi antihistaminikov).
Alkohol lahko nepredvidljivo spremeni učinek doksilamina, zato se mu je treba izogibati.
Pri sočasni uporabi se lahko povečajo učinki doksilamina in drugih zdravil z antiholinergičnim delovanjem (npr. atropina, biperidena, tricikličnih antidepresivov), kar lahko povzroči npr. paralitični ileus, zastoj urina ali akutni glavkom.

Učinkovitost naslednjih zdravil se lahko zmanjša:
- fenitoin,
- nevroleptiki.

Pri sočasni uporabi doksilamina
- in centralno delujočih antihipertenzivov, kot so gvanabenz, klonidin, alfa-metildopa, lahko pride do povečane sedacije.
- se lahko zmanjšajo simptomi začetnih poškodb notranjega ušesa, ki jih povzročajo ototoksična zdravila (npr. aminoglikozidi, salicilati, diuretiki).
- so lahko rezultati kožnih testov lažno negativni.
- ne smemo uporabljati adrenalina, ker lahko privede do paradoksnega nadaljnjega znižanja krvnega tlaka ("adrenalinski preobrat"). Resna stanja šoka lahko zdravimo z noradrenalinom (glejte poglavje 4.9). Sočasnemu zdravljenju z adrenalinom se je zato treba izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
V epidemioloških študijah z doksilaminijevim sukcinatom ni bilo dokazov o prirojenih malformacijah pri ljudeh. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Noctiben bolje izogibati.

Dojenje
Ker se učinkovina izloča v materino mleko, je treba med zdravljenjem z zdravilom Noctiben prekiniti dojenje.

Plodnost
Ni podatkov o možnih učinkih doksilamina na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih niso pokazale vplivov na plodnost tudi pri odmerkih, ki so precej višji od odmerkov, priporočenih v klinični praksi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Noctiben ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Tudi pri uporabi

v skladu s priporočili lahko to zdravilo vpliva na sposobnost reagiranja do take mere, da se zmanjša bolnikova sposobnost aktivnega sodelovanja v cestnem prometu ali upravljanja strojev. V kombinaciji z alkoholom je ta učinek še močnejši.

Bolniki zato ne smejo voziti, upravljati strojev ali se ukvarjati z drugimi nevarnimi aktivnostmi – vsaj med prvo fazo zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju navedeni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Zelo redki: spremembe krvne slike v obliki levkopenije, trombocitopenije, hemolitične anemije, aplastične anemije in agranulocitoze.

Bolezni endokrinega sistema
Neznana pogostnost: pri bolnikih s feokromocitomom lahko dajanje antihistaminikov povzroči sproščanje kateholaminov.

Presnovne in prehranske motnje
Neznana pogostnost: izguba apetita ali povečan apetit.

Psihiatrične motnje
Neznana pogostnost: zmanjšana koncentracija, depresija, podaljšan reakcijski čas.
Pojavijo se lahko tudi »paradoksne« reakcije, kot so nemir, razburjenje, napetost, nespečnost, nočne more, zmedenost, halucinacije, tremor.
Po dolgotrajni vsakodnevni uporabi se lahko v primeru nenadne prekinitve zdravljenja ponovno pojavijo okrepljene motnje spanja.

Bolezni živčevja
Redki: epileptični napadi,
Neznana pogostnost: omotica, zaspanost, glavobol.

Očesne bolezni
Neznana pogostnost: težave s fokusiranjem, zvišan očesni tlak.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Neznana pogostnost: vrtoglavica, tinitus.

Srčne bolezni
Neznana pogostnost: tahikardija, aritmija, poslabšanje obstoječega srčnega popuščanja in spremembe EKG.

Žilne bolezni
Neznana pogostnost: hipotenzija, hipertenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Neznana pogostnost: zgostitev sluzi, bronhialna obstrukcija in bronhospazem lahko poslabšajo dihalno funkcijo; občutek zamašenega nosu.

Bolezni prebavil
Zelo redki: smrtno nevaren paralitični ileus.

Neznana pogostnost: zaprtje, slabost, bruhanje, driska, epigastrična bolečina, suha usta.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Neznana pogostnost: okvarjeno delovanje jeter (holestatska zlatenica).

Bolezni kože in podkožja
Neznana pogostnost: alergijske kožne reakcije in preobčutljivost na svetlobo.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Neznana pogostnost: šibkost mišic.

Bolezni sečil
Neznana pogostnost: težave pri uriniranju.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Neznana pogostnost: šibkost, motnje regulacije telesne temperature.

Opomba:
Pogostnost in resnost neželenih učinkov lahko zmanjšamo s skrbnim in individualnim prilagajanjem dnevnih odmerkov.
Tveganje za pojav neželenih učinkov je pri starejših bolnikih večje; prav tako je lahko pri tej populaciji povečano tveganje za padce.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Načeloma je treba vedno upoštevati možnost zastrupitve z več zdravili, na primer ko bolnik vzame več zdravil s samomorilnim namenom.

Simptomi prevelikega odmerjanja in zastrupitve
- zaspanost do kome, včasih razburjenje in delirijska zmedenost,
- antiholinergični učinki: zamegljen vid, akutni glavkom, izostanek motilitete črevesja, zastoj urina,
- kardiovaskularni: hipotenzija, tahikardija ali bradikardija, prekatna tahiaritmija, odpoved srca in krvnega obtoka,
- hipertermija ali hipotermija,
- epileptični napadi,
- zapleti pri dihanju: cianoza, depresija dihanja, zastoj dihanja, aspiracija.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja
Zdravljenje je simptomatsko in podporno, na podlagi splošnih načel postopka pri prevelikem odmerjanju, z naslednjimi posebnostmi:

- Po zaužitju večje količine učinkovine je treba čim prej izprati želodec oz. izzvati bruhanje.
- Uporaba analeptikov je kontraindicirana, ker lahko doksilamin zniža prag za epileptične napade in s tem poveča tveganje za njihov pojav.
- Pri hipotenziji se zaradi paradoksne reakcije ne smejo uporabljati učinkovine, podobne adrenalinu, temveč učinkovine, ki so podobne noradrenalinu (npr. kontinuirana infuzija noradrenalina), ali angiotenzinamid. Uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev beta se je treba izogibati, ker povečujejo vazodilatacijo.
- Antiholinergične simptome lahko zdravimo s fizostigminijevim salicilatom (1 do 2 mg i.v.) (bolnik dobi po potrebi še en odmerek); rutinska uporaba pa zaradi hudih neželenih učinkov ni priporočena.
- V primeru ponavljajočih se epileptičnih napadov dobi bolnik antikonvulzijska sredstva, pri tem pa je treba zaradi nevarnosti depresije dihanja zagotoviti možnost umetnega dihanja.
- Forsirana diureza je le malo učinkovita, kajti v urinu je le majhna količina antihistaminikov. Kadar ni možno izključiti zastrupitve z več učinkovinami hkrati, pa sta smiselni hemodializa in peritonealna dializa.

V zelo redkih primerih so po prevelikem odmerjanju poročali o rabdomiolizi, ki bi lahko privedla do odpovedi ledvic. Zato je smiselno sistematično vrednotenje na podlagi določitve aktivnosti kreatin fosfokinaze. O teh resnih neželenih učinkih niso poročali pri terapevtskem odmerjanju; odmerek, ki se mu pripisuje pojav rabdomiolize oz. smrti, znaša 13 mg/kg oz. 25 mg/kg, kar je skoraj 100-krat več od terapevtskega odmerjanja. Potrebno je zgodnje odkrivanje in zdravljenje rabdomiolize, da se kar se da zmanjša poškodbe ledvic. Rabdomiolizo zaradi prevelikega odmerka doksilamina zdravimo z agresivno hidracijo in alkalizacijo urina. Pri odraslih je nujna agresivna hidracija z intravenskimi kristaloidi, kot je 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida ali Ringerjeva laktatna raztopina, ki se daje s hitrostjo 300–500 ml/h. Raztopina natrijevega klorida in Ringerjeva laktatna raztopina naj bi bili enako učinkoviti. Terapevtski ukrepi so odvisni od simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, aminoalkiletri, oznaka ATC: R06AA09.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki
Doksilamin je derivat etanolamina, ki zavira delovanje histaminskih receptorjev H1. S tem zmanjšuje stimulacijo receptorjev H1, zaradi česar pride do vazodilatacije, večje prepustnost kapilarnih sten in senzitizacije receptorjev za bolečine.

Poleg zaviranja učinka, posredovanega z receptorji H1, ima doksilamin tudi sedative učinke. Dokazano je, da skrajša čas uspavanja (latenco uspavanja) in izboljša dolžino in kakovost spanca.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Doksilamin se po zaužitju hitro in skoraj popolnoma absorbira. Učinkovati začne v 30 minutah. Serumska koncentracija je največja (99 ng/ml) 2,4 ure po peroralni uporabi enkratnega 25 mg odmerka; učinek traja tri do šest ur.

Biotransformacija
Presnavlja se pretežno v jetrih; dokazani so N-demetildoksilamin in N,N-didemetildoksilamin ter njun N-acetilni konjugat.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja doksilamina pri zdravih mladih odraslih je približno 10–13 ur, pri starejših pa se podaljša na približno 12–16 ur. Učinkovina se v glavnem izloča z urinom v obliki nespremenjenega doksilamina (približno 60 %) in v obliki presnovkov (nordoksilamin in dinordoksilamin). Pri ljudeh se z blatom izločajo le majhne količine.
Podatkov o farmakokinetiki doksilamina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in jeter ni, vendar se pri njih pričakuje povečana izpostavljenost učinkovini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij kronične toksičnosti, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.
Študije peroralne toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri miših in podganah so pokazale, da so jetra ciljni organ toksičnega delovanja pri glodavcih.
V študijah kancerogenosti je doksilamin povzročil tumorje na jetrih pri miših in podganah ter tumorje na ščitnici pri miših. Indukcija encimov CYP450 in glukuronidacija tiroksina s posledičnim zmanjšanjem ravni tiroksina v serumu in povečanjem ščitnico stimulirajočih hormonov sta najverjetnejša mehanizma, ki povzročata toksičnost jeter in nastanek tumorjev pri glodavcih. Ta mehanizem ni pomemben za ljudi.

Pri podganah niso opazili nobenih učinkov na plodnost niti pri odmerkih, precej višjih od odmerkov, priporočenih v klinični praksi. Doksilamin prehaja skozi posteljico in so ga našli pri zarodkih v koncentracijah, višjih od plazemskih koncentracij pri brejih samicah. V študijah embriotoksičnosti doksilaminijev sukcinat ni imel teratogenih učinkov. Morebitni učinki na peri- in postnatalni razvoj niso bili raziskani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Filmska obloga:
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC)/Al
Velikost pakiranja: 7, 10, 14 in 20 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02507/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 11. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 9. 2018