

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Calmesan 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg doksilaminhidrogensukcinata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 158,34 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,61 mg – 1,36 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani.

Dimenzije tablete: 12 mm x 6 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko liječenje povremene nesanice (problemi sa usnivanjem i noćnim buđenjem) u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli:

- 25 mg doksilaminhidrogensukcinata dnevno
- 50 mg doksilaminhidrogensukcinata dnevno kao maksimalna doza kod teških poremećaja spavanja

Tablete treba uzeti oko pola sata do jednog sata prije spavanja.

Kod akutnih poremećaja spavanja, liječenje treba biti ograničeno na jednokratne doze, ako je moguće. Trajanje liječenja trebalo bi biti što je kraće moguće. Općenito, duljina liječenja može varirati od nekoliko dana do jednog tjedna. Liječenje treba prekinuti najkasnije nakon dva tjedna svakodnevne primjene.

Posebne populacije

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre, starijih ili oslabljenih bolesnika, koji su osjetljiviji na učinke doksilamina, dozu treba smanjiti.

Za doze koje ne možemo postići ovim lijekom, dostupni su i drugi lijekovi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost doksilamina kao pomoći kod noćnog usnivanja u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Stoga se doksilamin ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tabletu je potrebno uzeti s čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge antihistaminike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutni napad astme
- glaukom zatvorenog kuta
- feokromocitom
- hipertrofija prostate s rezidualnim urinom
- akutna intoksikacija s alkoholom, lijekovima za spavanje, analgeticima ili psihotropnim lijekovima (neuroleptici, trankvilizeri, antidepresivi, litij)
- epilepsija
- istodobno liječenje s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Calmesan treba koristiti s oprezom u slučaju:

- oštećenja funkcije jetre
- oštećenja funkcije bubrega
- postojećeg kardiološkog poremećaja i hipertenzije
- kroničnih respiratornih problema i astme
- gastroezofagealnog refluksa
- stenotičnog peptičkog ulkusa
- piloro-duodenalne opstrukcije.

Potreban je poseban oprez u bolesnika s neurološkim očitovanim ozljedama mozga u moždanom korteksu i anamnezom konvulzija, jer se već uzimanjem malih doza doksilamina mogu pokrenuti grand mal napadaji. Preporučuje se EEG kontrola. Postojeće liječenje napadaja ne smije se prekinuti tijekom liječenja Calmesanom.

Tijekom liječenja antihistaminicima zabilježene su promjene EKG-a, posebice poremećaji repolarizacije, tako da se preporučuje redovito praćenje funkcije srca. To se posebno odnosi na starije bolesnike i bolesnike s već postojećim oštećenjem srca. Posebnu pažnju treba obratiti i u bolesnika s arterijskom hipertenzijom jer antihistaminici mogu uzrokovati povećanje krvnog tlaka.

Oprez je potreban u bolesnika starijih od 65 godina, zbog njihove veće osjetljivosti na pojavu nuspojava (vidjeti dio 4.2). Povećani rizik od pada također je opisan u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici si moraju osigurati dovoljno sna (razdoblje od najmanje 8 sati) nakon uzimanja Calmesana kako njihova sposobnost reagiranja ne bi bila smanjena sljedećeg jutra.

Utjecaj na dijagnostičke testove

Doksilamin može utjecati na alergenske testove:

- inhalacijski provokacijski test s histaminom ili antigenom: moguće smanjenje odgovora na test
- kožni test s antigenom: moguće smanjenje reakcije s mjehurima i crvenilom

Preporučuje se privremeno prekinuti primjenu ovog lijeka tri dana prije provođenja takvih testova.

Calmesan sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirane kombinacije

Tijekom istodobne primjene doksilamina i MAO inhibitora može doći do hipotenzije i pojačane depresije središnjeg živčanog sustava i respiratorne funkcije. Stoga je istodobno liječenje s MAO inhibitorima kontraindicirano (vidjeti također dio 4.3).

Kombinacije koje zahtijevaju mjere predostrožnosti pri uporabi

Kada se koriste zajedno, mogu se povećati centralno depresivni učinci doksilamina i drugih lijekova (npr. nekih neuroleptika, trankvilizatora, antidepressiva, hipnotika, analgetika, anestetika, antiepileptika, mišićnih relaksansa, drugih antihistaminika).

Alkohol može nepredviđeno promijeniti učinak doksilamina i zato ga treba izbjegavati.

Kada se koriste zajedno mogu se povećati učinci doksilamina i drugih lijekova s antikolinergičim učinkom (npr. atropina, biperidena, tricikličkih antidepressiva), što može dovesti do npr. paralitičkog ileusa, urinarne retencije ili akutnog glaukoma.

Učinkovitost sljedećih lijekova može se smanjiti:

- fenitoin,
- neuroleptici.

Tijekom istodobne primjene doksilamina

- i antihipertenziva sa središnjim djelovanjem, kao što su guanabenz, klonidin i alfa-metildopa, može se pojačati sedacija.
- mogu se smanjiti simptomi početne ozljede unutarnjeg uha uzrokovani ototoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidi, salicilati, diuretici).
- mogu se dobiti lažno negativni rezultati kožnih testova.
- ne smije se primijeniti adrenalin jer može dovesti do paradoksalnog daljnjeg pada krvnog tlaka („adrenalinski preokret“). Ozbiljna stanja šoka mogu se liječiti noradrenalinom (vidjeti dio 4.9). Stoga se istodobno liječenje s adrenalinom mora izbjegavati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Epidemiološke studije s doksilaminsukcinatom nisu dale dokaze o kongenitalnim malformacijama u ljudi. Nema dovoljno ispitivanja na životinjama o utjecaju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu Calmesana tijekom trudnoće.

Dojenje

Budući da se djelatna tvar izlučuje u majčino mlijeko, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja Calmesanom.

Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima doksilamina na plodnost u ljudi. Studije na životinjama nisu pokazale nikakav učinak na plodnost ni kod doza daleko većih od onih preporučenih u kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Calmesan značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Čak i kada se koristi kao što je preporučeno ovaj lijek može promijeniti sposobnost reagiranja do te mjere da je smanjena bolesnikova sposobnost aktivnog sudjelovanja u cestovnom prometu ili pri radu strojem. To se još više odnosi na kombinaciju s alkoholom.

Zbog toga treba potpuno izostaviti vožnju, rad sa strojevima ili sudjelovanje u drugim opasnim aktivnostima - barem tijekom prve faze liječenja.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene prema učestalosti javljanja koristeći sljedeće pravilo: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: promjene broja krvnih stanica u obliku leukopenije, trombocitopenije, hemolitičke anemije, aplastične anemije i agranulocitoze

Endokrini poremećaji

Nepoznato: u bolesnika s feokromocitomom primjena antihistaminika može dovesti do otpuštanja kateholamina.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: gubitak apetita ili povećan apetit

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: poremećaj koncentracije, depresija, produljeno vrijeme reakcije.

Postoji i mogućnost „paradoksalnih“ reakcija kao što su nemir, uzbuđenje, tenzija, insomnija, noćne more, konfuzija, halucinacije, tremor.

Nakon dugotrajne svakodnevne primjene mogu se u slučaju naglog prekida liječenja ponovno pojaviti pojačani poremećaji spavanja.

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: napadaji

Nepoznato: omaglica, omamljenost, glavobolja

Poremećaji oka

Nepoznato: poteškoće s fokusiranjem, povećani očni tlak

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: vrtoglavica, tinitus

Srčani poremećaji

Nepoznato: tahikardija, aritmija, pogoršanje postojećeg zatajenja srca i promjene EKG-a

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: hipotenzija, hipertenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nepoznato: zgušnjavanje sluzi, bronhalna opstrukcija i bronhospazam mogu oslabiti respiratornu funkciju; osjećaj začepljenog nosa

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo rijetko: paralitički ileus opasan po život

Nepoznato: konstipacija, mučnina, povraćanje, proljev, epigastrička bol, suha usta

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: disfunkcija jetre (kolestatska žutica)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: alergijske kožne reakcije i preosjetljivost na svjetlo

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: mišićna slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: poremećaji mokrenja

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: slabost, poremećaji regulacije tjelesne temperature

Napomena:

Učestalost i težina nuspojava može se smanjiti pažljivom i individualnom prilagodbom dnevnih doza. Rizik za nuspojave je veći u starijih bolesnika, a i rizik od padova može biti povećan u toj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U načelu, uvijek treba uzeti u obzir mogućnost intoksikacije s više lijekova, primjerice pri uzimanju nekoliko lijekova s namjerom samoubojstva.

Simptomi predoziranja i intoksikacije

- somnolencija do kome, ponekad uzbuđenje i delirijaska smetenost
- antikolinergički učinci: zamagljen vid, akutni glaukom, izostanak motiliteta crijeva, retencija urina
- kardiovaskularni: hipotenzija, tahikardija ili bradikardija, ventrikularna tahiaritmija, srčano i cirkulatorno zatajenje
- hipertermija ili hipotermija
- napadaji
- respiratorne komplikacije: cijanoza, depresija disanja, zastoj disanja, aspiracija

Liječenje predoziranja

Liječenje je simptomatsko i suportivno, temeljeno na općim načelima postupaka pri predoziranju, sa sljedećim posebnim značajkama:

- u slučaju oralnog unosa većih količina potrebna je rana lavaža želuca ili izazivanje povraćanja.
- primjena analeptika je kontraindicirana jer doksilamin može sniziti prag za napadaje i time povećati rizik od napadaja.
- kod hipotenzije se zbog paradoksalne reakcije ne smiju koristiti tvari slične adrenalinu nego tvari slične noradrenalinu (npr. kontinuirana infuzija noradrenalina) ili angiotenzinamid. Treba izbjegavati primjenu agonista beta-adrenergičkih receptora jer povećavaju vazodilataciju.
- antikolinergički simptomi se mogu liječiti primjenom fizostigminijevog salicilata (1-2 mg i.v.) (moguća primjena još jedne doze); međutim, rutinska primjena se zbog teških nuspojava mora izbjegavati.
- u slučaju ponovljenih epileptičnih napadaja indicirani su antikonvulzivi, pod uvjetom da je umjetno disanje moguće zbog rizika od respiratorne depresije.

- forsirana diureza je slabo učinkovita je se antihistaminici nalaze samo u malim količinama u urinu. Međutim, kad nije moguće isključiti intoksikaciju s više lijekova odjednom, mogu biti korisni hemodijaliza i peritonealna dijaliza.

U vrlo rijetkim slučajevima primijećena je rabdomioliza koja može dovesti do zatajenja bubrega nakon predoziranja.

Zato je opravdana sistematična procjena temeljena na određivanju aktivnosti kreatin fosfokinaze. Ove ozbiljne nuspojave nisu opisane pri terapijskom doziranju, tj. doza koja se pripisuje pojavi rabdomiolize i smrti iznosi 13 mg/kg odnosno 25 mg/kg, što je gotovo 100 puta više od terapijskog raspona doziranja. Rano otkrivanje i liječenje rabdomiolize potrebno je kako bi se smanjilo oštećenje bubrega. Rabdomiolizu izazvanu predoziranjem doksilaminom liječimo agresivnom hidracijom i alkalizacijom urina. U odraslih je potrebna agresivna hidracija s intravenskim kristaloidima kao što su 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida ili laktatna Ringerova otopina koja se daje pri brzini 300-500 ml/h. Do danas se vjeruje da nema razlike u učinkovitosti između otopine natrijevog klorida i laktatne Ringerove otopine. Terapijske mjere ovise o simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihistaminici za sustavnu primjenu, aminoalkilni eteri, ATK oznaka: R06AA09.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Doksilamin je derivat etanolamina koji blokira djelovanje H1 histaminskih receptora. Time smanjuje stimulaciju H1 receptora, zbog čega dolazi do vazodilatacije, povećane propusnosti kapilarnih stjenki i senzibilizacije receptora za bol.

Uz blokiranje učinka posredovanog receptorima H1, doksilamin ima i sedativne učinke. Pokazalo se da smanjuje vrijeme potrebno za usnivanje (latenciju spavanja) i poboljšava trajanje i kvalitetu sna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, doksilamin se apsorbira brzo i gotovo u potpunosti. Početak djelovanja je unutar 30 minuta. Koncentracija u serumu je najveća (99 ng/ml) 2,4 sata nakon peroralne primjene jedne doze od 25 mg; učinak traje 3-6 sati.

Biotransformacija

Metabolizam se odvija primarno u jetri. Pronađeni su N-desmetildoksilamin, N, N-didesmetildoksilamin i njihovi N-acetilni konjugati.

Eliminacija

Doksilamin ima poluvrijeme eliminacije od oko 10 do 13 sati u zdravih mladih odraslih osoba, a u starijih osoba se povećava na oko 12-16 sati. Djelatna tvar prvenstveno se izlučuje u urinu u obliku nepromijenjenog doksilamina (približno 60%) i u obliku metabolita nordoksilamina i dinordoksilamina. U ljudi se samo male količine izlučuju u fecesu.

Nedostaju podaci o farmakokinetici doksilamina u bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre. Međutim, očekuje se povećana izloženost djelatnoj tvari.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kronične toksičnosti, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Ispitivanja peroralne toksičnosti ponovljenih doza u miševa i štakora pokazala su da je jetra ciljni

organ toksičnosti u glodavaca.

U ispitivanjima kancerogenosti je doksilamin uzrokovao tumore jetre u miševa i štakora te tumore štitnjače u miševa. Indukcija enzima CYP450 i glukuronidacija tiroksina s posljedičnim smanjenjem razina tiroksina u serumu, odnosno povećanjem razine hormona koji stimuliraju štitnjaču, najvjerojatniji su mehanizmi koji uzrokuju toksičnost jetre i pojavu tumora u glodavaca. Ovaj se mehanizam ne smatra relevantnim za ljude.

Nisu zabilježeni nikakvi učinci na plodnost štakora čak i kod daleko viših doza od onih preporučenih u kliničkoj praksi. Doksilamin prolazi placentarnu barijeru i nađen je u embrijima pri koncentracijama višim od razina u plazmi skotnih ženki. Doksilaminsukcinat nije pokazao teratogene učinke u studijama embriotoksičnosti. Potencijalni učinci na perinatalni i postnatalni razvoj nisu ispitani.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC)/Al
Veličine pakiranja: 7, 10, 14 i 20 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-805578636

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26. listopada 2018./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/.