

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxypat, 12,5 mg, proszek doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 12,5 mg doksyliny wodorobursztynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda saszetka zawiera 11,6 mg aspartamu (E 951), 53,35 mg sodu oraz 185 mg mannitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek doustny.

Drobnny, biało-żółtawy proszek o smaku truskawkowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Doxypat jest wskazany do krótkotrwałego, objawowego leczenia 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 lub 2 saszetki), podawana 30 minut przed snem.

W przypadku występowania senności w ciągu dnia zaleca się zmniejszenie dawki z 25 mg do 12,5 mg lub wcześniejsze przyjmowanie dawki w celu zapewnienia co najmniej 8-godzinnej przerwy między przyjęciem produktu leczniczego a planowaną pobudką.

Maksymalna dawka dobową to 25 mg (2 saszetki).

Okres leczenia powinien być jak najkrótszy. Leczenie trwa zwykle od kilku dni do jednego tygodnia. Produkt leczniczy Doxypat nie powinien być stosowany dłużej niż przez 7 dni bez konsultacji z lekarzem.

W przypadku braku poprawy po 7 dniach stosowania, produkt należy odstawić. W przypadku braku skuteczności wymagana jest konsultacja lekarska.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania doksyliny u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Z tego względu tego produktu nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):

Osoby dorosłe w wieku powyżej 65 lat są bardziej narażone na występowanie innych chorób, które

mogą wymagać zmniejszenia dawki leku (patrz punkt 4.4). Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg, podawane 30 minut przed snem. Dawkę można zwiększyć do 25 mg, jeżeli dawka początkowa okaże się nieskuteczna do zniesienia bezsenności. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dawkę należy zmniejszyć do 12,5 mg na dobę. Skuteczność leczenia należy poddawać ciągłej ocenie.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby istnieje zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych w wyniku kumulacji doksyłaminy i jej metabolitów. Doksyłamina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie należy stosować doksyłaminy u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby.

Zaleca się zmniejszenie maksymalnej dawki dobowej do 12,5 mg u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Proszek doustny należy przyjmować 30 minut przed udaniem się na spoczynek. Proszek doustny należy umieścić bezpośrednio na języku. Ponieważ proszek rozpuszcza się, nie ma konieczności popijania go płynem, jeżeli nie jest dostępny.

Produkt leczniczy Doxypat 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 Doxypat nie należy spożywać napojów alkoholowych (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na doksyłaminy wodorobursztynian lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne leki przeciwhistaminowe. Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych z innymi lekami przeciwhistaminowymi nie należy stosować leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H₁ u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na którykolwiek lek z tej grupy.
- Ostry stan astmatyczny
- Przewlekłe zapalenie oskrzeli
- Rozedma płuc
- Jaskra
- Rozrost gruczołu krokowego
- Choroba wrzodowa powodująca zwężenie przewodu pokarmowego
- Zwężenie odźwiernikowo-dwunastnicze
- Zwężenie ujścia pęcherza moczowego
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek, schyłkowa niewydolność nerek
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO)
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP450. Należą do nich: selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), leki przeciwartymiczne (amiodaron), leki przeciwwirusowe z grupy inhibitorów proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir) i leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itraconazol, worykonazol), terbinafina, chinidyna, nefazodon, bupropion i gemfibrozyl.
- Produkt Doxypat jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią oraz ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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. W przypadku uczucia senności w ciągu dnia zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2) lub wcześniejsze przyjmowanie leku, aby zapewnić co najmniej 8-godzinny odstęp od przyjęcia leku do planowanej pobudki.

Osoby w podeszłym wieku

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). U osób starszych opisywano również większe ryzyko upadków (patrz punkt 4.8)

Inne stany, które mogą wymagać zachowania ostrożności:

- Działanie przeciwcholinergiczne wodorobursztynianu doksylaminy objawia się zwykle suchością w jamie ustnej, zaparciami, zatrzymaniem moczu i niewyraźnym widzeniem, ale może również powodować nasilenie senności w ciągu dnia oraz zaburzenia błędnika. Z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów z zatrzymaniem lub utrudnionym odpływem moczu, jaskrą z zamkniętym kątem, nieleczonym nadciśnieniem wewnątrzgałkowym lub niekontrolowaną jaskrą pierwotną z otwartym kątem oraz niedrożnością żołądkowo-jelitową.

- Należy zachować ostrożność u pacjentów z hipokaliemią lub innymi zaburzeniami gospodarki elektrolitowej.

Jednoczesne przyjmowanie innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Podczas leczenia należy unikać picia alkoholu (patrz punkt 4.5).

Napady drgawkowe

Zaleca się ostrożność u pacjentów chorych na padaczkę, ponieważ leki przeciwhistaminowe, nawet w dawkach terapeutycznych, mogą czasami powodować nadpobudliwość, a w rezultacie obniżać próg drgawkowy.

Słuch

Leki przeciwhistaminowe mogą maskować ototoksyczne działanie niektórych leków (m.in. aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, karboplatyny, cisplatyny, chlorochiny i etrytromycyny). Z tego względu należy okresowo przeprowadzać badania słuchu.

Odwodnienie

Leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H₁ mogą nasilać objawy odwodnienia i udaru cieplnego na skutek zmniejszonego wydzielania potu w wyniku działania przeciwcholinergicznego.

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dawkę dobową leku należy zmniejszyć do 12,5 mg (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia pracy serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z wydłużonym odstępem QT, ponieważ, o ile tego typu działań nie zaobserwowano podczas podawania doksylaminy, inne leki przeciwhistaminowe mogą powodować wydłużenie tego odstępu.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Doxypat 12,5 mg zawiera 11,25 mg aspartamu (E 951) w każdej saszetce. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy u osób chorych na fenylketonurię.

Produkt leczniczy zawiera 53,35 mg sodu na saszetkę, co odpowiada 2,66% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Epinefryny nie należy stosować w leczeniu niedociśnienia tętniczego u pacjentów przyjmujących doksyłaminę, ponieważ epinefryna może wywołać jeszcze większy spadek ciśnienia krwi. Norepinefryna może być jednak wykorzystywana w leczeniu ciężkiego wstrząsu (patrz punkt 4.9). Niektóre leki przeciwhistaminowe mogą wydłużać odstępn QT, należy unikać jednoczesnego stosowania doksyłaminy z lekami wydłużającymi odstępn QT (leki przeciwaritmiczne, niektóre antybiotyki, niektóre leki przeciwmalaryczne, niektóre leki przeciwhistaminowe, niektóre leki obniżające stężenie lipidów oraz niektóre leków neuroleptyczne), choć oddziaływania tego nie zaobserwowano w przypadku doksyłaminy.

Leki przeciwhistaminowe wykazują działanie addytywne w przypadku stosowania z alkoholem oraz innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN (barbituranami, lekami nasennymi, lekami uspokajającymi, anksjolitykami, opioidowymi lekami przeciwbólowymi, lekami przeciwpyschotycznymi, prokarbazyną).

Leki przeciwnadciśnieniowe działające na OUN, takie jak guanabenz, klonidyna lub alfa-metyldopa, w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi mogą nasilać działanie uspokajające.

Działanie przeciwoholinergiczne innych leków (leki przeciwdepresyjne, leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, inhibitory MAO, leki neuroleptyczne lub atropinowe leki rozkurczowe, dyzopiramid) może ulegać nasileniu podczas jednoczesnego stosowania doksyłaminy.

Interakcje z jedzeniem

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

Wpływ na wynik badań laboratoryjnych

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

Oddziaływanie innych leków na farmakokinetykę doksyłaminy

Nie są znane enzymy odpowiedzialne za metabolizm doksyłaminy. W związku z tym nie należy podawać silnych inhibitorów cytochromu P450 z jednocześnie z doksyłaminą, ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na te leki, a w związku z tym większe ryzyko zdarzeń niepożądanych oraz sedacji w ciągu dnia. Należą do nich selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), leki przeciwaritmiczne (amiodaron), przeciwwirusowe inhibitory proteazy (indynawir, rytonawir, telaprewir) i substancje przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itraconazol), bupropion i gemfibrozyl (patrz punkt 4.3).

Wpływ doksyłaminy na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Wiedza na temat działania 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania epidemiologiczne produktów leczniczych zawierających doksyłaminę nie wykazały działania teratogennego u ludzi. Doświadczenie w stosowaniu doksyłaminy w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest niewystarczające. Nie można wykluczyć oddziaływania farmakologicznego na płód. Dane niekliniczne dotyczące toksycznego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt Doxypat jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dane fizykochemiczne wskazują na przenikanie doksylaminy 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 karmionego piersią. W związku z tym produkt Doxypat jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak dostępnych danych na temat potencjalnego 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 Doxypat wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ produkt leczniczy Doxypat 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 i obsługiwanie maszyn, stosownie do przyjętej dawki oraz czasu, który upłynął od jej przyjęcia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane wywoływane przez doksylaminę są na ogół łagodne i przemijające. Występują częściej w okresie pierwszych kilku dni leczenia.

Do najczęstszych działań niepożądanych należy senność i działanie przeciwocholinergiczne (1–9%): suchość w jamie ustnej, zaparcia, niewyraźne widzenie, zatrzymanie moczu, nasilenie wydzielania oskrzelowego oraz zawroty głowy.

Lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu są przedstawione w kolejności malejącej według 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.

Często:

Zaburzenia układu nerwowego: senność, zawroty głowy, bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit: suchość w jamie ustnej, zaparcia, ból w nadbrzuszu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: nasilenie wydzielania oskrzelowego

Zaburzenia psychiczne: bezsenność, nerwowość

Niezbyt często:

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, obrzęki obwodowe, uczucie odprężenia
Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, biegunki, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka
Zaburzenia ucha i błędnika: szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe: hipotensja ortostatyczna
Zaburzenia oka: podwójne widzenie
Zaburzenia psychiczne: koszmary senne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność

Rzadko:

Zaburzenia psychiczne: pobudzenie (zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku)
Zaburzenia układu nerwowego: drżenie, napady drgawkowe
Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza

Inne działania niepożądane o nieznanej częstotliwości występowania, zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: złe samopoczucie

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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie doksylaminy rzadko stanowi zagrożenie dla życia. Całkowite ustąpienie objawów następuje zwykle w okresie 24-48 godzin.

Należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia kilkoma lekami (tzn. spożycie kilku różnych leków).

Objawy przedawkowania to senność, zahamowanie lub pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, działanie przeciwocholinergiczne (rozszerzone źrenice, gorączka, suchota w jamie ustnej, 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 rhabdomyoliza, po której następuje niewydolność nerek. W związku z tym uzasadnione jest przeprowadzanie systematycznej oceny stanu na podstawie aktywności kinazy kreatynowej.

Brak swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania leków przeciwhistaminowych oznacza, że konieczne jest leczenie objawowe i podtrzymujące oraz może ono 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, dializy otrzewnowej ani hemofiltracji w kontekście przedawkowania doksyminy. Metody te mogą mieć jednak ograniczoną skuteczność ze względu na znaczny stopień dystrybucji leku. Niemniej jednak, jeśli nie można wykluczyć możliwości zatrucia kilkoma substancjami, hemodializa i dializa otrzewnowa mogą być zalecane. Wymuszona diureza jest skuteczna tylko w ograniczonym zakresie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, etery aminoalkilowe, doksymina
Kod ATC: R06AA09.

Mechanizm działania

Doksymina jest lekiem przeciwhistaminowym, pochodną etanolaminy wykazującą konkurencyjne, odwracalne i nieswoiste działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów histaminowych H₁.

Działanie farmakodynamiczne

Doksymina wykazuje działanie nasenne i uspokajające, jak również przeciwwymiotne i przeciwocholinergiczne. Doksymina przenika przez barierę krew-mózg, oddziałując na receptory H₁ i wywołując działanie uspokajające. Wydaje się, że działanie uspokajające może być również wywołane antagonizmem receptorów serotonergicznymi i muskarynowymi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doksymina skutecznie skraca czas do zaśnięcia, zwiększa głębokość snu i wydłuża czas jego trwania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Doksymina jest dobrze rozpuszczalna, a badania in vitro na komórkach Caco-2 sugerują wysoki stopień przenikalności. Po doustnym przyjęciu leku wchłanianie następuje w ciągu 2-3 godzin (T_{max}).

Dystrybucja

Dystrybucja ogólna leku zachodzi szybko. Wiązanie z białkami osocza w porównaniu z innymi lekami przeciwhistaminowymi jest niewielkie (24% z albuminą ludzką). Doksymina przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Choć nie przeprowadzono dokładnych badań dotyczących metabolizmu doksyminy, wydaje się, że lek jest szybko metabolizowany w wątrobie.

U ludzi, małp i szczurów doksymina przekształca się w metabolity demetylowane i N-acetylowane. U szczurów doksymina jest metabolizowana na drodze N-oksydacji, aromatycznej hydroksylacji i innych procesów. Doksymina (podobnie jak fenobarbital) jest induktorem cytochromu P450 u myszy, jednak u ludzi nie stwierdzono analogicznego działania indukcyjnego.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 13 godzin. Lek wydalany jest głównie z moczem.

Farmakokinetyka/farmakodynamika

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że doustne podawanie doksyminy powoduje uszkodzenie wątroby u gryzoni. Doksymina (podobnie jak fenobarbital) jest silnym induktorem cytochromu P450 u myszy, jednak u ludzi nie stwierdzono takiego działania indukcyjnego. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów wykazały zmniejszony przyrost masy ciała oraz rozszerzenie źrenic i drżenie.

W badaniach rakotwórczości (104 tygodnie) stwierdzono, iż doksymina 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 doksymina 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 około- i poporodowym.

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania doksyminy do mleka.

Badania prowadzone na szczurach nie wykazały wpływu na płodność nawet po znacznie większych dawkach niż zalecane w praktyce klinicznej. Doksymina wpływa toksycznie na rozwój i rozrodczość myszy i naczelnych (choroby kości, śmierć zarodków i płodów oraz teratogenność) wyłącznie w dawkach wyższych niż terapeutyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Krzemionka koloidalna bezwodna

Aspartam (E 951)

Karboksymetylokskrobia sodowa typ A

Sodu wodorowęglan

Kwas cytrynowy

Sodu cytrynian

Wapnia węglan

Aromat truskawkowy (substancje poprawiające smak i zapach, naturalne substancje poprawiające smak i zapach, preparaty poprawiające smak i zapach, maltodekstryna, guma arabska (E 414), triacetyna, glikol propylenowy)

Aromat maskujący (maltodekstryna ziemniaczana, substancje poprawiające smak i zapach, preparaty poprawiające smak i zapach, cukier, aspartam (E 951), acesulfam K (E 950)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy.

6.4 Szczególne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki Poliester/Aluminium/PE w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10 saszetek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Geiser Pharma, S.L.
Polig Mutilva, Calle E, 5 bajo
Mutilva, Aranguren
31192 Navarre
Hiszpania
tel.: +34 948 229 090
e-mail: geiserpharma@geiserpharma.com

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