

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benosen, 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg doksyłaminy wodorobursztynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane (około 8,52 x 5,0 mm) z linią podziału. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe, objawowe leczenie sporadycznie występującej bezsenności u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w wieku powyżej 18 lat)

Zalecana dawka wynosi 12,5 do 25 mg.

W przypadku wystąpienia senności w ciągu dnia, zaleca się zmniejszenie dawki z 25 mg do 12,5 mg lub przyjęcie dawki wcześniej w celu zapewnienia co najmniej 8-godzinnego odstępu do przebudzenia.

Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.

Okres leczenia powinien być jak najkrótszy. Leczenie trwa zwykle od kilku dni do jednego tygodnia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Osoby w wieku powyżej 65 lat są bardziej narażone na występowanie innych schorzeń, które mogą wymagać zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dawkę należy zmniejszyć do 12,5 mg na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Ten produkt leczniczy jest metabolizowany głównie w wątrobie, dlatego dawkę należy zmniejszyć, dostosowując ją do stopnia zaburzenia czynności wątroby. Zalecane jest zmniejszenie dawki dobowej do 12,5 mg.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może wystąpić akumulacja doksylaminy i jej metabolitów. Dlatego zalecane jest zmniejszenie dawki do 12,5 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności doksylaminy u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego tego produktu leczniczego nie należy stosować w tej populacji.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować 30 minut przed udaniem się na spoczynek, popijając odpowiednią ilością płynu (najlepiej wodą).

Produkt leczniczy Benosen można przyjmować przed lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki przeciwhistaminowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężki napad astmy.
- Jaskra z zamkniętym kątem przesączania.
- Guz chromochłonny. U pacjentów z guzem chromochłonnym zgłaszano uwalnianie katecholamin z guza w wyniku podawania leków przeciwhistaminowych.
- Rozrost gruczołu krokowego z zatrzymaniem moczu.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi lub przeciwbólowymi oraz lekami psychotropowymi (neuroleptyki, leki uspokajające, przeciwdepresyjne, lit).
- Padaczka.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na charakter dolegliwości istnieje ryzyko niewłaściwego stosowania doksylaminy, może to dotyczyć zbyt długiego okresu przyjmowania produktu lub przekraczania zalecanych dawek. Należy uważnie monitorować pacjenta w zakresie wystąpienia objawów wskazujących na niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego.

Produktu leczniczego Benosen nie należy stosować przez okres dłuższy niż 7 dni bez konsultacji z lekarzem. Nie należy przekraczać zalecanego dawkowania.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Benosen u pacjentów z:

- zaburzeniem czynności wątroby i nerek,
- wydłużeniem odstępu QT, ponieważ, o ile działań tego rodzaju nie zaobserwowano po podawaniu doksylaminy, inne produkty lecznicze przeciwhistaminowe mogą powodować wydłużenie tego odstępu,
- hipokaliemią lub innymi zaburzeniami elektrolitowymi,
- uprzednio istniejącą niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym,
- przewlekłymi chorobami układu oddechowego i astmą,
- zwężeniem przewodu pokarmowego z powodu wrzodu trawiennego, zwężeniem odźwiernikowo-dwunastniczym, zwężeniem ujścia pęcherza moczowego,
- zatrzymaniem moczu.

Leki przeciwhistaminowe mogą maskować ototoksyczne działanie niektórych produktów leczniczych (m.in. aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, karboplatyny, cisplatyny, chlorochiny i erytromycyny), dlatego zaleca się okresową ocenę słuchu.

Leki przeciwhistaminowe H1 mogą nasilać objawy odwodnienia i udaru cieplnego na skutek

zmniejszonego wydzielania potu w wyniku działania przeciwocholinergicznego.

Doksylaminę należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów, u których występowały widoczne neurologiczne uszkodzenia kory mózgowej i napady drgawkowe w wywiadzie, ponieważ nawet małe dawki doksylaminy mogą wywołać napady padaczkowe typu grand mal. Zaleca się wykonywanie kontrolnych badań EEG. Nie należy przerywać leczenia przeciwdrgawkowego w trakcie stosowania doksylaminy.

Podczas leczenia lekami przeciwhistaminowymi zgłaszano zmiany w EKG, w szczególności zaburzenia repolaryzacji, dlatego zaleca się regularne monitorowanie czynności serca. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności serca. Szczególną ostrożność należy również zachować w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ leki przeciwhistaminowe mogą powodować wzrost ciśnienia krwi.

W przypadku wystąpienia senności w ciągu dnia zaleca się zmniejszenie dawki lub wcześniejsze przyjęcie produktu, aby zapewnić co najmniej 8-godzinny odstęp od przyjęcia do przebudzenia.

Osoby w wieku podeszłym

W przypadku osób w wieku powyżej 65 lat zalecana jest ostrożność z powodu większej wrażliwości na występowanie działań niepożądanych. U pacjentów w podeszłym wieku opisywano również większe ryzyko upadków (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

Doksylamina może zakłócać testy alergii skórnych, które wykorzystują alergeny. Zaleca się zaprzestanie stosowania tego leku co najmniej na trzy dni przed badaniem.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenie doksylaminy z następującymi produktami leczniczymi może nasilać ich działanie:

- Produkty lecznicze działające ośrodkowo (np. neuroleptyki, leki uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwbólowe, znieczulające, przeciwpadaczkowe, zwiotczające mięśnie, inne leki przeciwhistaminowe).
- Alkohol, który może w nieprzewidywalny sposób zmieniać działanie doksylaminy.
- Inne produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym (np. atropina, biperyden, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i inhibitory MAO), które mogą prowadzić, np. do porażennej niedrożności jelit, zatrzymania moczu lub ostrej jaskry.

Połączenie doksylaminy z następującymi produktami leczniczymi może zmniejszać ich działanie:

- fenytoina,
- neuroleptyki.

Podczas jednoczesnego stosowania doksylaminy

- i leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym, takich jak guanabenz, klonidyna, alfa-metylodopa, może wystąpić nasilona sedacja.
- objawy rozpoczynającego się uszkodzenia ucha wewnętrznego spowodowanego ototoksycznymi produktami leczniczymi (np. aminoglikozydami, salicylanami, lekami moczopędnymi) mogą być zmniejszone, co stanowi ryzyko maskowania efektów ototoksycznych.
- można uzyskać fałszywie ujemne wyniki testów skórnych.
- nie należy podawać epinefryny, ponieważ może to prowadzić do paradoksalnie jeszcze większego spadku ciśnienia krwi (odwrócenie działania adrenaliny). Ciężkie stany wstrząsu można leczyć norepinefryną (patrz punkt 4.9).
- inhibitory MAO mogą prowadzić do niedociśnienia i zwiększonej depresji ośrodkowego układu

nerwowego i czynności oddechowych. Jednoczesne stosowanie obu produktów leczniczych jest przeciwwskazane.

Ponieważ niektóre produkty lecznicze przeciwhistaminowe mogą wydłużać odstęp QT, mimo iż oddziaływania tego nie zaobserwowano w przypadku doksyłaminy, należy unikać jednoczesnego stosowania doksyłaminy z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT (np. przeciwarytmicznymi, niektórymi antybiotykami, niektórymi przeciwmalarycznymi, niektórymi przeciwhistaminowymi, niektórymi obniżającymi stężenie lipidów oraz niektórymi produktami leczniczymi neuroleptycznymi).

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów cytochromu P-450 (np. pochodnych związków z grupy azoli lub makrolidów) lub produktów leczniczych wywołujących zaburzenia gospodarki elektrolitowej, takie jak hipokaliemia lub hipomagnezemia (np. niektóre leki moczopędne).

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

Interakcje z żywnością

Badanie dostępności biologicznej przeprowadzone na zdrowych ochotnikach nie wykazało różnicy między dostępnością biologiczną produktu leczniczego podawanego na czczo a podawanego z posiłkiem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania epidemiologiczne z zastosowaniem doksyłaminy nie wskazują, że doksyłamina wywołuje wady rozwojowe u ludzi. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Benosen w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ponieważ substancja czynna przenika do mleka matki, należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Benosen.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat możliwego wpływu doksyłaminy na płodność u ludzi. Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność nawet po 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 Benosen wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nawet w przypadku stosowania zgodnie z zaleceniami, ten produkt leczniczy może zaburzać zdolność reagowania w takim stopniu, że uniemożliwia aktywne uczestnictwo w ruchu drogowym lub obsługę maszyn. Dotyczy to tym bardziej przypadków skojarzonych z alkoholem.

Dlatego należy całkowicie powstrzymać się od prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i podejmowania innych niebezpiecznych czynności – przynajmniej w pierwszej fazie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane wywoływane przez doksyłaminę są na ogół łagodne i przemijające oraz częściej występują 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uzyskane po wprowadzeniu doksyłaminy do obrotu oraz w badaniach klinicznych są przedstawione w kolejności malejącego nasilenia 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 $< 1/1000$)
- Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność, nerwowość

Niezbyt często: koszmary senne

Rzadko: pobudzenie (szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku)

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy

Rzadko: drżenia, napady drgawkowe

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie

Niezbyt często: podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Niezbyt często: szumy uszne

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: nasilenie wydzielania oskrzelowego

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość w jamie ustnej, zaparcia, ból w górnej części brzucha

Niezbyt często: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zatrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Niezbyt często: osłabienie, obrzęki obwodowe, uczucie odprężenia

Częstość nieznana: złe samopoczucie ogólne

Inne działania niepożądane opisane dla niektórych produktów leczniczych przeciwhistaminowych (nie dotyczy to wyłącznie doksyłaminy) obejmują:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu

Zaburzenia psychiczne

Depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia koordynacji, zaburzenia pozapiramidowe, parestezje, zaburzenie czynności psychomotorycznych

Zaburzenia serca

Arytmia, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zmniejszone wydzielanie oskrzelowe

Zaburzenia żołądka i jelit

Refluks żołądkowo-dwunastniczy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia czynności wątroby (żółtaczka cholestatyczna)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie, alergiczne zapalenie skóry, nadmierna potliwość, reakcja nadwrażliwości na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból mięśni

Badania diagnostyczne

Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG

Częstość i nasilenie działań niepożądanych można zmniejszyć dostosowując indywidualną dawkę dobową.

Osoby w wieku powyżej 65 lat są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych i ryzyko upadku może być również większe w tej grupie wiekowej.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, należy 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jako zasadę, należy przyjąć możliwość zatrucia kilkoma lekami (tzn. spożycie kilku różnych leków z zamiarem popełnienia samobójstwa).

Objawy przedawkowania i zatrucia to:

- Senność do śpiączki, czasami podniecenie i splątanie z majaczeniem.
- Działanie przeciwcholinergiczne: niewyraźne widzenie, ostra jaskra, zatrzymanie motoryki jelit, zatrzymanie moczu.
- Układ sercowo-naczyniowy: niedociśnienie, tachykardia lub bradykardia, tachyarytmia komorowa, niewydolność serca i układu krążenia.
- Hipertermia lub hipotermia.
- Napady padaczkowe pochodzenia mózgowego.
- Powikłania oddechowe: sinica, depresja oddechowa, zatrzymanie oddechu, zachłyśnięcie.

Postępowanie w przypadku zatrucia

Leczenie jest objawowe i wspomagające, oparte na ogólnych zasadach postępowania w przypadku przedawkowania i obejmuje następujące zalecenia:

- W przypadku doustnego przyjęcia większych ilości, wczesne płukanie żołądka lub wywołanie wymiotów.
- Analeptyki są przeciwwskazane, ponieważ doksylamina może obniżać próg drgawkowy, a tym samym zwiększać ryzyko drgawek.
- W przypadku niedociśnienia nie należy stosować substancji podobnych do epinefryny ze względu na reakcję paradoksalną, lecz substancje podobne do norepinefryny (np. ciągły wlew norepinefryny) lub angiotensynamid. Należy unikać stosowania beta-agonistów, ponieważ zwiększają one rozszerzenie naczyń krwionośnych.
- Objawy antycholinergiczne można leczyć, podając salicylan fizostygminy (1-2 mg dożylnie) (ewentualnie wielokrotnie); należy jednak unikać rutynowego stosowania ze względu na ciężkie działania niepożądane.
- W przypadku powtarzających się napadów padaczkowych wskazane są leki przeciwdrgawkowe, pod warunkiem, że możliwe jest sztuczne oddychanie ze względu na ryzyko depresji oddechowej.
- Wymuszona diureza jest mało skuteczna, ponieważ leki przeciwhistaminowe występują w moczu tylko w niewielkich ilościach. Jednak hemodializa i dializa otrzewnowa mogą być przydatne, jeśli nie można wykluczyć zatrucia mieszanego.

W bardzo rzadkich przypadkach po przedawkowaniu obserwowano rabdomiolizę, która mogła prowadzić do niewydolności nerek. W związku z tym uzasadnione jest przeprowadzanie systematycznej oceny stanu na podstawie aktywności kinazy kreatynowej.

Nie opisywano 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. Wczesne wykrycie i leczenie rabdomiolizy jest konieczne w celu zminimalizowania uszkodzenia nerek. Leczenie rabdomiolizy wywołanej przedawkowaniem doksylaminy polega na intensywnym nawadnianiu i alkalizacji moczu. U osób dorosłych niezbędne jest intensywne nawadnianie dożylnie krystaloidami, takimi jak roztwór chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) lub roztwór mleczanu Ringera, w tempie 300–500 mL/h. Dotychczas nie stwierdzono różnicy w skuteczności pomiędzy roztworem chlorku sodu a roztworem mleczanu Ringera. Działania terapeutyczne zależą od objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Doksylamina jest pochodną etanoloaminy o działaniu blokującym receptory histaminowe H₁. W ten sposób zmniejsza stymulację receptorów H₁, co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, zwiększonej przepuszczalności ścian naczyń włosowatych i uwrażliwienia receptorów bólowych. Poza działaniem blokującym, w którym pośredniczy receptor H₁, doksylamina wykazuje działanie uspokajające. Dowiedziono, iż doksylamina skraca czas zasypiania oraz wydłuża czas trwania snu i poprawia jego jakość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Doksylamina jest dobrze rozpuszczalna, a z badania *in vitro* (na komórkach Caco-2) wynika wysoki stopień przenikalności. Wchłanianie po podaniu doustnym jest osiągnięte w ciągu 2–3 godzin (T_{max}).

Dystrybucja

W porównaniu z innymi produktami leczniczymi przeciwhistaminowymi, wiązanie doksylaminy z białkami osocza (głównie albuminami) jest niewielkie, przy czym stopień wiązania z albuminą ludzką wynosi 24%. Doksylamina przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Choć nie przeprowadzono dokładnych badań dotyczących metabolizmu doksylaminy, wydaje się, że doksylamina jest szybko metabolizowana w wątrobie.

Główne szlaki metaboliczne to N-demetylacja, N-oksydacja, hydroksylacja, N-acetylacja, N-dealkilacja i rozszczepienie eteru.

Eliminacja

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

Brak danych dotyczących farmakokinetyki doksylaminy 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 doksylaminy powoduje uszkodzenie wątroby u gryzoni.

W badaniach rakotwórczości stwierdzono, iż doksylamina powodowała powstawanie guzów wątroby u myszy i szczurów oraz guzów tarczycy u myszy. Indukcja enzymu CYP450 oraz glukuronidacja tyroksyny wraz z wynikającym z niej zmniejszeniem stężenia tyroksyny w surowicy oraz zwiększeniem ilości hormonów stymulujących tarczycę to najbardziej prawdopodobne mechanizmy prowadzącymi do toksyczności wątroby i powstawania tych nowotworów u gryzoni. Uważa się, że mechanizm ten nie ma zastosowania 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 zarodkach 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:

- Mannitol (E421)
- Celuloza mikrokrystaliczna
- Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
- Krzemionka koloidalna bezwodna
- Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

- Hypromeloza
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Makrogol 400
- Erytrozyna, lak aluminiowy (E 127)
- Żelaza tlenek czerwony (E 172)
- Indygokarmin, lak aluminiowy (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

- Dla blistrów Aluminium/Aluminium: 2 lata
- Dla blistrów Aluminium/PVC/PE/PVDC: 30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Benosen, 12,5 mg, tabletki powlekane jest pakowany w blistry z folii Aluminium/Aluminium lub w blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku, zawierającym 7, 10, 14 lub 20 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

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**