CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nuperal, 10 mg + 10 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera:

Doksylaminy wodorobursztynian …… 10 mg
Pirydoksyny chlorowodorek …… 10 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera do 72,7 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.

Zielona kapsułka (15,9 mm długości i 5,82 mm szerokości) zawierająca biało-żółtawe granulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Nuperal jest wskazany w objawowym leczeniu nudności i wymiotów podczas ciąży u osób dorosłych, które nie reagują na leczenie zachowawcze.

Ograniczenia stosowania: Nie badano jednoczesnego stosowania doksylaminy + pirydoksyny w przypadku niepowściągliwych wymiotów ciężarnych - *hyperemesis gravidarum* (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie jest następujące:
Jeśli rano występują nudności, zalecana dawka początkowa to dwie kapsułki przed snem (w dniu 1). Jeśli taka dawka odpowiednio zmniejszy objawy występujące następnego dnia, pacjent może kontynuować przyjmowanie dwóch kapsułek codziennie przed snem. Jeśli jednak objawy utrzymują się do popołudnia w dniu 2, pacjent powinien kontynuować przyjmowanie zwykłej dawki dwóch kapsułek przed snem (w dniu 2), a w dniu 3 przyjąć trzy kapsułki (jedną kapsułkę rano i dwie kapsułki przed snem). Jeśli te trzy kapsułki nie zapewniają odpowiedniego zmniejszenia nasilenia objawów w dniu 3, pacjent może przyjmować cztery kapsułki, rozpoczynając od dnia 4 (jedną kapsułkę rano, jedną kapsułkę po południu i dwie kapsułki przed snem).

Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi cztery kapsułki (jedna rano, jedna po południu i dwie przed snem).
Lek Nuperal należy przyjmować codziennie zgodnie z zaleceniami, a nie doraźnie. W miarę postępu ciąży należy ponownie ocenić potrzebę dalszego stosowania leku Nuperal.

Aby zapobiec nagłemu nawrotowi nudności i wymiotów jako objawów ciąży, zaleca się stopniowe zmniejszanie stosowanej dawki leku Nuperal podczas odstawiania leku.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
Nie ma dostępnych danych dotyczących różnic w farmakokinetyce skojarzenia bursztynianu doksylaminy i chlorowodorku pirydoksyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak biorąc pod uwagę fakt, że doksylamina jest metabolizowana w wątrobie, dawkę należy dostosować w zależności od stopnia zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Nie ma dostępnych danych dotyczących różnic w farmakokinetyce skojarzenia bursztynianu doksylaminy i chlorowodorku pirydoksyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Dawkę należy jednak dostosować w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek, ze względu na możliwą kumulację metabolitów.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Nuperal nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności doksylaminy + pirydoksyny w tej populacji.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy przyjmować na czczo (patrz punkt 4.5).

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy ich przeżuwać, aby zachować ich właściwości zmodyfikowanego uwalniania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Reakcje nadwrażliwości na inne leki przeciwhistaminowe będące pochodnymi etanoloaminy.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO), ponieważ działania niepożądane produktu leczniczego Nuperal na ośrodkowy układ nerwowy są wówczas bardziej nasilone i przedłużone.
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów izoenzymów CYP450.
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy ocenić zasadność leczenia u pacjentów z następującymi schorzeniami:

- Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra z wąskim kątem przesączania, zwężenie dróg moczowych, zaburzenia czynności tarczycy, zmiany dotyczące układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie tętnicze, wrzód trawienny powodujący zwężenie przewodu pokarmowego, zwężenie w okolicy odźwiernika i dwunastnicy oraz zwężenie szyi pęcherza moczowego, ponieważ działanie przeciwcholinergiczne tego produktu leczniczego może nasilać te stany.

- Astma lub inne zaburzenia oddychania, takie jak przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc. Wykazano, że leki przeciwhistaminowe zmniejszają objętość wydzielin oskrzelowych i zwiększają ich lepkość, utrudniając w ten sposób odkrztuszanie wydzieliny z oskrzeli. Może to spowodować niedrożność dróg oddechowych, co może nasilać te stany. W związku z tym należy zachować ostrożność u takich pacjentów.

- Reakcje nadwrażliwości na światło: Choć nie odnotowano tego w przypadku doksylaminy, w przypadku niektórych leków przeciwhistaminowych zaobserwowano zwiększoną wrażliwość skóry na światło słoneczne z fotodermatozą, dlatego należy unikać opalania się podczas leczenia.

- Leki ototoksyczne: Działania uspokajające leków przeciwhistaminowych z grupy etanoloamin, takich jak doksylamina, mogą maskować objawy ostrzegawcze uszkodzeń spowodowanych przez leki ototoksyczne, takie jak między innymi aminoglikozydy przeciwbakteryjne, karboplatyna, cisplatyna, chlorochina i erytromycyna.

- Należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką, ponieważ stosowanie leków przeciwhistaminowych było czasem związane z paradoksalnymi reakcjami nadpobudliwości, nawet w dawkach terapeutycznych.

- Ze względu na zmniejszoną potliwość spowodowaną działaniem przeciwcholinergicznym, leki przeciwhistaminowe mogą nasilać objawy odwodnienia i udaru cieplnego.

- Należy podjąć specjalne środki ostrożności u pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT, ponieważ wiele leków przeciwhistaminowych może wydłużać wspomniany odstęp QT, choć działania tego nie zaobserwowano w przypadku doksylaminy.

- Hipokaliemia lub inne zaburzenia gospodarki elektrolitowej.

- Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania skojarzenia doksylaminy i pirydoksyny w przypadkach niepowściągliwych wymiotów ciężarnych. Ci pacjenci powinni być leczeni przez specjalistę. Zaleca się wczesne leczenie objawów związanych z porannymi mdłościami, często występujących w czasie ciąży, aby zapobiec progresji do niepowściągliwych wymiotów ciężarnych. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, ponieważ takiego skojarzenia leków nie badano w tych przypadkach (patrz punkt 4.1).

- Bursztynian doksylaminy i chlorowodorek pirydoksyny w postaci kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu mogą powodować senność ze względu na właściwości przeciwcholinergiczne bursztynianu doksylaminy – leku przeciwhistaminowego. Kobiety

powinny unikać wykonywania czynności wymagających pełnej czujności umysłowej, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie ciężkich maszyn, podczas stosowania bursztynianu doksylaminy i chlorowodorku pirydoksyny w postaci kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, o ile lekarz na to nie zezwoli.

- Nie zaleca się stosowania leku Nuperal, jeśli kobieta stosuje jednocześnie substancje działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym alkohol. Takie skojarzenie może powodować nadmierną senność prowadzącą do upadków lub wypadków (patrz punkt 4.5).

- Ryzyko nadużywania leku i uzależnienia od leku w przypadku doksylaminy jest niskie. Należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem objawów sugerujących nadużywanie leku lub uzależnienie od leku, zwłaszcza w przypadku pacjentów z zaburzeniami związanymi z nadużywaniem substancji w wywiadzie.

- Lek Nuperal zawiera chlorowodorek pirydoksyny (analog witaminy B6) – dlatego należy ocenić poziom dodatkowej podaży witaminy B_6 w diecie i w formie suplementów.

Interakcja ze skórnymi testami alergicznymi

Leki przeciwhistaminowe mogą hamować skórną odpowiedź histaminową na wyciągi alergenowe i należy je odstawić na kilka dni przed wykonaniem testów skórnych.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy lub galaktozy, lub niedoborem sacharazy–izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Nuperal.

W przypadku leków przeciwhistaminowych z grupy etanoloamin znane są interakcje z następującymi produktami leczniczymi:

- Leki przeciwcholinergiczne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, IMAO, neuroleptyki): mogą zwiększać toksyczność ze względu na ich dodatkowe działanie przeciwcholinergiczne.
- Leki uspokajające (barbiturany, benzodiazepiny, leki przeciwpsychotyczne, opioidowe leki przeciwbólowe): mogą nasilać działanie nasenne.
- Leki przeciwnadciśnieniowe powodujące sedację OUN (zwłaszcza alfa-metylodopa), ponieważ ich podawanie jednocześnie z lekami przeciwhistaminowymi może nasilać działanie uspokajające.
- Alkohol: w niektórych badaniach opisywano zwiększoną toksyczność z pogorszeniem zdolności intelektualnych i psychomotorycznych. Mechanizm tych interakcji nie został ustalony.
- Nie zaleca się jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu z doksylaminą ze względu na jego znaczne działanie hamujące ośrodkowy układ nerwowy.
- Leki ototoksyczne: Działania uspokajające leków przeciwhistaminowych z grupy etanoloamin, takich jak doksylamina, mogą maskować objawy ostrzegawcze uszkodzeń spowodowanych przez leki ototoksyczne, takie jak między innymi aminoglikozydy przeciwbakteryjne.

- Leki fotouczulające: Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych z innymi lekami o działaniu fotouczulającym, takimi jak między innymi amiodaron, chinidyna, imipramina, doksepina, amitryptylina, gryzeofulwina, chlorofeniramina, piroksykam, furosemid, kaptopryl, może powodować addytywne działanie fotouczulające.
- Ponieważ wiele leków przeciwhistaminowych może wydłużać odstęp QT, choć działania tego nie zaobserwowano w przypadku doksylaminy, należy unikać jednoczesnego stosowania leków wydłużających ten odstęp (np. leków przeciwarytmicznych, niektórych antybiotyków, niektórych leków przeciwmalarycznych, niektórych leków przeciwhistaminowych, niektórych leków przeciwlipidowych lub niektórych leków neuroleptycznych).
- Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów cytochromu P-450 (np. pochodnych azolowych lub makrolidów).
- Należy unikać jednoczesnego stosowania leków powodujących zaburzenia elektrolitowe, takich jak hipokaliemia lub hipomagnezemia (np. niektórych diuretyków).

W przypadku pirydoksyny znane są interakcje z następującymi produktami leczniczymi:

- Zmniejszenie działania lewodopy, choć efekt ten nie występuje w przypadku jednoczesnego podawania inhibitora dekarboksylazy dopa.
- Opisano zmniejszenie stężenia w osoczu niektórych leków przeciwpadaczkowych, takich jak fenobarbital i fenytoina.
- Niektóre leki, takie jak hydroksyzyna, izoniazyd lub penicylamina, mogą zakłócać działanie pirydoksyny i zwiększać zapotrzebowanie na witaminę B6.

Przeciwcholinergiczne działania doksylaminy, będącej składnikiem tego produktu leczniczego, może prowadzić do fałszywie ujemnych wyników w skórnych testach nadwrażliwości z użyciem wyciągów antygenowych. Zaleca się przerwanie leczenia na kilka dni przed rozpoczęciem takich testów.

Zbadano wpływ pokarmu na biodostępność doksylaminy i pirydoksyny. Parametry AUC i C_{max} doksylaminy wskazują, że pokarm nie wpływa na ich biodostępność; zaobserwowano jedynie wydłużenie T_{max}. Opóźnienie działania może być wydłużone, gdy kapsułki są przyjmowane jednocześnie z pokarmem (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Nuperal jest przeznaczony do stosowania u kobiet w ciąży. Badania epidemiologiczne i metaanalizy nie wskazują na toksyczność bursztynianu doksylaminy ani chlorowodorku pirydoksyny prowadzącą do powstawania wad wrodzonych.
Ze względu na właściwości przeciwcholinergiczne i uspokajające bursztynianu doksylaminy (patrz punkt 5.1) należy zachować ostrożność i monitorować stan noworodka w przypadku stosowania takiego leczenia przez matkę do czasu porodu.

Karmienie piersią

Dane fizykochemiczne sugerują wydzielanie bursztynianu doksylaminy do mleka ludzkiego. Ponieważ noworodki mogą być podatniejsze na działanie leków przeciwhistaminowych oraz na występowanie paradoksalnej drażliwości i pobudzenia, nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nuperal podczas karmienia piersią.

Płodność

Badanie stosowania doksylaminy u szczurów nie wykazało szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania tego leku u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Nuperal wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ten produkt leczniczy może powodować senność i niewyraźne widzenie, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Dlatego pacjenci powinni unikać wykonywania czynności wymagających pełnej czujności umysłowej, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie ciężkich maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane związane ze stosowaniem skojarzenia doksylaminy + pirydoksyny są porównywalne do tych, które występują w przypadku stosowania leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym jako jedynego składnika czynnego.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane.

Najczęstsze działania niepożądane obejmują senność i działania antycholinergiczne (1–9%), takie jak suchość w jamie ustnej, zaparcia, zatrzymanie moczu, zwiększona ilość wydzieliny w oskrzelach i niewyraźne widzenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa lista działań niepożądanych opiera się na doświadczeniach zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Bardzo rzadko (<1/10 000, włączając pojedyncze zgłoszenia)
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	senność	Często
	stan splątania	Niezbyt często
	drżenie, drgawki, pobudzenie	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej, zaparcia	Często
	nudności, wymioty, biegunka	Niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	Często

	podwójne widzenie, jaskra	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zatrzymanie moczu	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zwiększona ilość wydzieliny oskrzelowej	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia, obrzęki obwodowe	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne	Niezbyt często
	zawroty głowy	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często
Zaburzenia krwi	niedokrwistość hemolityczna	Rzadko
Zaburzenia serca	częstoskurcz	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego	duszność	Częstość nieznana

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

Opisano epizody przedawkowania doksylaminy po zastosowaniu dawek w przedziale 250–1000 mg/dobę.
Objawy przedawkowania leków przeciwhistaminowych obejmują pobudzenie, omamy, ataksję, utratę koordynacji i drgawki. Ten ostatni objaw występuje sporadycznie. Objawy prodromalne mogą obejmować drżenia i ruchy atetotyczne. Stałe i rozszerzone źrenice, zaczerwienienie powłok (twarzy) i przekrwienie to objawy, które najczęściej przypominają zatrucie atropiną. Fazie końcowej towarzyszy śpiączka, którą pogłębia zapaść krążeniowa. Zgon może nastąpić w ciągu 2 do 98 godzin. Czasem depresja i śpiączka mogą poprzedzać fazę pobudzenia i drgawek.

W przypadkach przedawkowania doksylaminy opisywano również rabdomiolizę.

Biorąc pod uwagę, że produkt leczniczy Nuperal jest preparatem w postaci kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia mogą nie być widoczne natychmiast.

Stosowanie pirydoksyny wiąże się z występowaniem działań niepożądanych tylko po długotrwałym stosowaniu dużych dawek. U pacjentów otrzymujących duże dawki pirydoksyny (2 do 6 g na dobę) przez okres 2 do 40 miesięcy opisywano ciężką neuropatię.

Leczenie obejmuje płukanie żołądka, środki wymiotne, uniwersalne odtrutki, środki pobudzające oddychanie, pozajelitowe środki cholinergiczne, takie jak betanechol, w odpowiednich przypadkach.

Dzieci i młodzież
Odnotowano przypadki zgonów spowodowanych przedawkowaniem doksylaminy u dzieci. Przypadki przedawkowania charakteryzowały się śpiączką, napadami toniczno-klonicznymi (grand mal) oraz zatrzymaniem krążeniowo-oddechowym. Wydaje się, że dzieci są narażone na wysokie ryzyko zatrzymania krążeniowo-oddechowego. Odnotowano przypadki dawek toksycznych dla dzieci przekraczających 1,8 mg/kg masy ciała. Trzyletnie dziecko zmarło 18 godzin po spożyciu 1000 mg doksylaminy wodorobursztynianu. Nie stwierdzono jednak korelacji między ilością spożytej doksylaminy, jej stężeniem w osoczu a objawami klinicznymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe stosowane ogólnie, etery aminoalkilowe, kod ATC: R06AA59

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Ten lek działa za pomocą dwóch niepowiązanych ze sobą związków chemicznych – bursztynianu doksylaminy (lek przeciwhistaminowy) i chlorowodorku pirydoksyny (witamina B6).

Bursztynian doksylaminy jest pochodną etanoloaminy – leku przeciwhistaminowego pierwszej generacji, który kompetycyjnie, odwracalnie i nieswoiście blokuje receptory H1. Jest również nieswoistym antagonistą, który może blokować inne receptory, takie jak ośrodkowe lub obwodowe receptory muskarynowe.
Przeciwwymiotne działanie doksylaminy wiąże się również z blokowaniem ośrodkowych receptorów cholinergicznych i H1, chociaż mechanizm działania jest nieznany.

Chlorowodorek pirydoksyny jest rozpuszczalnym w wodzie składnikiem witaminowym (witamina B6), którego aktywną postacią jest 5'-fosforan pirydoksalu. Działa on jako kofaktor enzymatyczny w licznych reakcjach biochemicznych zachodzących w procesie trawiennego rozkładu białek i aminokwasów, a w mniejszym stopniu również lipidów i węglowodanów. Pirydoksyna bierze również udział w metabolizmie nienasyconych kwasów tłuszczowych (przemianie kwasu linolowego w kwas arachidonowy). Jest koenzymem transaminaz i dekarboksylaz i umożliwia przekształcanie tryptofanu w kwas nikotynowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania skojarzenia bursztynianu doksylaminy i chlorowodorku pirydoksyny zostały szeroko opisane w literaturze. W szeregu badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, a także badań prowadzonych metodą otwartej próby, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej w objawowym leczeniu nudności i wymiotów w czasie ciąży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Substancje czynne są wbudowane w powlekane mikrogranulki z membraną dializującą, która uwalnia substancje czynne po upływie pewnego czasu. W związku z tym początek działania farmakologicznego jest opóźniony, a C_{max} jest osiągane po około 6–7 godzinach od przyjęcia na czczo w przypadku doksylaminy oraz po około 4 godzinach w przypadku pirydoksyny.

Wchłanianie
Doksylamina jest wchłaniana w całym przewodzie pokarmowym. Maksymalne stężenie osiągane jest po 6–7 godzinach od podania doustnego na czczo, a działanie terapeutyczne tego leku utrzymuje się przez okres 4–6 godzin.
Pirydoksyna jest szybko wchłaniana w przewodzie pokarmowym, głównie w jelicie czczym. Wchłanianie nie zmienia się wraz z wiekiem, ale może być zaburzone u pacjentów spożywających nałogowo alkohol.

Przeprowadzone badanie dotyczące wpływu pokarmu wykazało, że początek działania produktu leczniczego Nuperal może być opóźniony, a jego wchłanianie może być zmniejszone, gdy kapsułki są podawane podczas posiłku.

Dystrybucja
Ogólna dystrybucja doksylaminy następuje szybko. Stopień jej wiązania z białkami osocza jest niski w porównaniu z innymi lekami przeciwhistaminowymi, przy wartościach wiązania z albuminą ludzką na poziomie 24%. Doksylamina jest w stanie przenikać przez barierę krew-mózg.

Główny aktywny metabolit pirydoksyny (5-fosforan pirydoksalu) jest uwalniany do krwi, gdzie silnie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Doksylamina ulega biotransformacji w wątrobie poprzez N-dealkilację do jej głównych metabolitów – N-desmetylodoksylaminy i N,N-didesmetylodoksylaminy, które są wydalane przez nerki.

Pirydoksyna jest metabolizowana głównie w wątrobie przez fosforylację.

Eliminacja
Okres półtrwania eliminacji doksylaminy wynosi około 10 godzin. Jej główne metabolity (N-desmetylodoksylamina i N,N-didesmetylodoksylamina) są wydalane z moczem.

Okres półtrwania eliminacji pirydoksyny, podawanej w dawce 20 mg w warunkach szybkich, wynosi 1,90 godziny, natomiast w przypadku jej głównych metabolitów okres ten wynosi 454,71 godziny dla 5-fosforanu pirydoksalu i 118,56 godziny dla pirydoksalu. Jeśli chodzi o względne stężenia w surowicy, stan stacjonarny nie zostaje osiągnięty w ciągu 6–8 tygodni, w których nudności i wymioty zwykle utrzymują się podczas ciąży, chyba że podano dawki nasycające witaminy B6. Główny metabolit pirydoksyny, kwas 4-pirydoksynowy, jest nieaktywny i jest wydalany z moczem.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
W jednym z badań oceniano farmakokinetykę doksylaminy u 12 zdrowych ochotniczek przyjmujących doustnie 2 kapsułki (20 mg bursztynianu doksylaminy i 20 mg chlorowodorku pirydoksyny) na czczo i po posiłku. Średnie parametry farmakokinetyczne (±SD) wynosiły:

	C_{max} (ng/ml)	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**
R-doksylamina	47,30 ± 6,25	6,58 ± 1,52	10,84 ± 2,65
S-doksylamina	43,78 ± 5,64	6,50 ± 1,37	12,33 ± 2,02

5-fosforan pirydoksalu	64,99 ± 45,17	50,42 ± 99,46	454,71 ± 663,56
Pirydoksal	35,85 ± 9,51	4,94 ± 1,04	118,56 ± 51,88
Pirydoksyna	15,80 ± 2,96	3,89 ± 0,98	1,90 ± 1,38
Główne parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Nuperal podanego na czczo			
	C_{max} (ng/ml)	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**
R-doksylamina	44,89 ± 5,90	11,28 ± 2,50	10,98 ± 2,44
S-doksylamina	42,07 ± 3,54	11,28 ± 2,50	12,19 ± 2,09
5-fosforan pirydoksalu	61,81 ± 25,97	83,13 ± 134,93	191,75 ± 199,72
Pirydoksal	31,72 ± 9,71	5,83 ± 1,44	106,00 ± 69,27
Pirydoksyna	11,87 ± 5,34	4,79 ± 2,48	3,34 ± 1,50
Główne parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Nuperal podanego po posiłku			

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie są dostępne badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych dla skojarzenia doksylaminy i pirydoksyny.

W przypadku pirydoksyny zaobserwowane działania po podaniu wielokrotnych dawek drogą doustną, podskórną i dożylną u szczurów i psów, ≥40 razy większych od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi (ang. maximum recommended humans doses, MRHD) w przeliczeniu na mg/m^2, były głównie efektami neurologicznymi, takimi jak ataksja, osłabienie mięśni, zaburzenia koordynacji, hipotonia, zgięcie kończyn przednich i zaburzenia percepcji. U psów działaniom tym towarzyszyły zmiany w układzie nerwowym (utrata mieliny i aksonów w sznurach grzbietowych i korzeniach grzbietowych tylnych oraz zmiany zwyrodnieniowe w sznurach grzbietowych, włóknach nerwu trójdzielnego i drogach rdzeniowych nerwów trójdzielnych).

Doksylamina w dawkach ≥10 razy przekraczających MRHD powodowała uszkodzenie wątroby u gryzoni.

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości pirydoksyny ani skojarzenia pirydoksyny z doksylaminą.
Badania genotoksyczności doksylaminy nie wykazały ryzyka genotoksyczności dla ludzi.

W badaniach rakotwórczości doksylamina indukowała guzy wątroby u myszy i szczurów, a także guzy tarczycy u myszy. Indukcja enzymu CYP450 i glukuronidacja tyroksyny z następczym zmniejszeniem stężenia tyroksyny w surowicy i wzrostem stężenia hormonów stymulujących tarczycę, są najbardziej prawdopodobnymi mechanizmami leżącymi u podstaw indukcji tych nowotworów u zwierząt. Mechanizmy te nie są uważane za istotne u ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pirydoksyny na płodność zwierząt.
Pirydoksyna nie wykazywała oznak toksyczności reprodukcyjnej w badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów przy dawkach doustnych do 200 razy większych od MHRD.

Doksylamina nie miała wpływu na płodność samców ani samic szczurów przy dawkach 24-krotnie przekraczających MHRD. Badania na myszach wykazały, że doksylamina przenika przez barierę łożyskową, a lek jest wykrywany w zarodkach w stężeniach powyżej poziomów występujących w osoczu ciężarnych samic. Doksylamina podawana osobno lub w skojarzeniu z pirydoksyną szczurom, królikom i małpom w okresie organogenezy wykazywała niekorzystny wpływ na płody (zmniejszona żywotność prenatalna i masa ciała płodu oraz wady rozwojowe układu kostnego). Objawy teratogenności obserwowano po dawkach od 9 do 120 razy

większych od MHRD, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Granulki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Szelak
Powidon K-30
Talk
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)
Krzemionka koloidalna bezwodna

Osłonka kapsułki:
Żelatyna
Indygotyna (E 132)
Żółcień chinolinowa (E 104)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka zawierające:

- 12 kapsułek twardych w 1 blistrze z PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/PVDC/PVC/Aluminium, po 12 kapsułek w każdym blistrze
- 24 kapsułki twarde w 2 blistrach z PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/PVDC/PVC/Aluminium, po 12 kapsułek w każdym blistrze
- 48 kapsułek twardych w 4 blistrach z PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/PVDC/PVC/Aluminium, po 12 kapsułek w każdym blistrze
- 72 kapsułek twardych w 6 blistrach z PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/PVDC/PVC/Aluminium, po 12 kapsułek w każdym blistrze
- 96 kapsułek twardych w 8 blistrach z PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/PVDC/PVC/Aluminium, po 12 kapsułek w każdym blistrze
- Opakowanie zbiorcze: 48 kapsułek twardych (2 opakowania po 24 kapsułki) w 4 blistrach z PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/PVDC/PVC/Aluminium, po 12 kapsułek w każdym blistrze.

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Italfarmaco S.p.A.
Viale Fulvio Testi 330
20126 Mediolan
Włochy

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