

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Calmesan, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg doksülamiinvesiniksuktsinaati.

INN. *Doxylaminum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 158,34 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,61...1,36 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni peaaegu valged, ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti mõõdud: 12 mm x 6 mm.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aeg-ajalt esineva unetuse (raskendatud uinumine ja öised ärkamised) lühiajaline sümptomaatiline ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud:

- 25 mg doksülamiinvesiniksuktsinaati ööpäevas
- 50 mg doksülamiinvesiniksuktsinaati ööpäevas maksimaalse annusena raskete unehäirete korral

Ravimit tuleb võtta ligikaudu pool tundi kuni tund aega enne magamaminekut.

Akutsete unehäirete korral peab ravi võimalusel piirduma ühekordsete annustega.

Ravi kestus peab olema nii lühike kui võimalik. Üldiselt võib ravi pikkus varieeruda mõnest päevast kuni ühe nädalani. Ravi tuleb lõpetada hiljemalt pärast kaks nädalat kestnud igapäevast manustamist.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksafunktsiooni langusega patsientidel ning eakatel või nõrgestatud organismiga patsientidel, kes on tundlikumad doksülamiini toimete suhtes, tuleb annust vähendada.

Annuste manustamiseks, mida see ravimpreparaat ei võimalda, on saadaval teised preparaadid.

Lapsed

Doksülamiini ohutus ja efektiivsus öist und soodustava vahendina ei ole lastel ja alla 18-aastastel noorukitel tõestatud. Seetõttu ei tohi doksülamiini kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste antihistamiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Äge astmahoog.
- Suletudnurga glaukoom.
- Feokromotsütoom.
- Uriinipeetust põhjustav eesnäärme hüpertroofia.
- Äge mürgistus alkoholi, uinutite või valuvaigistite ja psühhotroopsete ravimitega (neuroleptikumid, trankvillisaatorid, antidepressandid, liitium).
- Epilepsia.
- Samaaegne ravi MAO inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Calmesan'i kasutamisel peab olema ettevaatlik järgmiste haigusseisundite korral:

- maksakahjustus;
- neerukahjustus;
- olemasolev südamekahjustus ja hüpertensioon;
- kroonilised hingamishäired ja astma;
- gastroösofageaalne refluks;
- stenoseeriv peptiline haavand;
- püloroduodenaalne obstruktsioon.

Eriti ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on ajukoore kahjustusest tingitud neuroloogilised sümptomid ja krambid anamneesis, sest juba väikeste doksülamiini annuste võtmine võib vallandada *grand mal* hood. Soovitav on EEG kontroll. Calmesan'i kasutamise ajal ei tohi krambil ravi lõpetada.

Antihistamiinide kasutamise ajal on kirjeldatud EKG muutusi, eriti repolarisatsioonihäireid, seetõttu on soovitatav regulaarne südametegevuse jälgimine. See kehtib eriti eakate patsientide ja olemasoleva südamekahjustusega patsientide puhul. Eriti ettevaatlik peab olema ka arteriaalse hüpertensiooniga patsientide puhul, sest antihistamiinid võivad põhjustada vererõhu tõusu.

Ettevaatlik peab olema üle 65-aastaste patsientide puhul suurema eelsoodumuse tõttu kõrvaltoimete tekkeks selle ravimi suhtes (vt lõik 4.2). Vanematel patsientidel on kirjeldatud ka suuremat kukkumisohtu (vt lõik 4.8).

Pärast Calmesan'i võtmist peab olema tagatud piisav une pikkus (vähemalt 8 tundi), et reaktsioonivõime ei oleks järgmisel hommikul mõjutatud.

Mõju diagnostilistele testidele

Doksülamiin võib avaldada mõju allergeenitestidele:

- provokatsioonitestid inhaleeritava histamiini või allergeeniga: testi vastuse võimalik pärssimine;
- antigeeni nahatestid: nahareaktsioonide võimalik pärssimine.

Selle ravimi võtmine on soovitatav lõpetada kolm päeva enne nende testide tegemist.

Calmesan sisaldab laktoosi.

Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoos-galaktoosi malabsorptsioon.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Doksülamiini ja monoamiini oksüdaasi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüpotensioon ning suurenenud kesknärvisüsteemi ja hingamisfunktsiooni pärssimine. Seetõttu on samaaegne ravi MAO inhibiitoritega vastunäidustatud (vt ka lõik 4.3).

Kombinatsioonid, mille puhul tuleb rakendada ettevaatusabinõusid

Samaaegsel kasutamisel võivad suurenenud doksülamiini ja teiste ravimite (nt mõned neuroleptikumid, trankvillisaatorid, antidepressandid, uinutid, analgeetikumid, anesteetikumid, antiepileptikumid, lihasrelaksandid, teised antihistamiinid) kesknärvisüsteemi pärssivad toimed.

Alkohol võib muuta doksülamiini toimet ettearvatult ja seda tuleb vältida.

Samaaegsel kasutamisel võib suurendada doksülamiini ja teiste antikolinergilise toimega ravimite (nt atropiin, biperideen, tritsüklilised antidepressandid) toime, mis võib viia nt paralüütilise iileuse, uriinipeetuse või ägeda glaukoomi tekkimiseni.

Järgmiste ravimite toime võib väheneda:

- fenütoin,
- neuroleptikumid.

Doksülamiini samaaegsel kasutamisel

- koos tsentraalse toimega antihüpertensiivsete ravimitega (nagu guanabens, klonidiin, alfa-metüüldopa) võib suurenenud sedatsioon;
- võivad väheneda ototoksilistest ravimetest (nt aminoglükosiidid, salitsülaadid, diureetikumid) tingitud sisekõrvakahjustuse algavad sümptomid;
- võidakse saada valenegatiivsed nahatestide tulemused;
- ei tohi adrenaliini manustada, sest see võib viia vererõhu paradoksaalse edasise languseni. Raske šokiseisundi korral võib kasutada noradrenaliini (vt lõik 4.9). Seetõttu tuleb adrenaliini samaaegset manustamist vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Doksülamiinsuktsinaadiga läbi viidud epidemioloogilised uuringud ei ole andnud tõendeid kaasasündinud väärarengute tekke kohta inimestel. Loomkatsetes ei ole piisavad reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on soovitatav vältida Calmesan'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Kuna toimeaine eritub rinnapiima, tuleb Calmesan'i kasutamise ajal imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Doksülamiini võimaliku toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsetes ei ole ilmnenud toimet viljakusele isegi kliinilises praktikas soovitatust oluliselt suuremate annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Calmesan mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Isegi kui ravimit kasutatakse soovitude järgi, võib see muuta reaktsioonivõimet sellisel määral, mis mõjutab aktiivselt liikluses osalemise või masinatega töötamise võimet. See on enam väljendunud koostoimes alkoholiga.

Seetõttu tuleb täielikult loobuda autojuhtimisest, masinatega töötamisest või muude ohtlike tegevuste sooritamisest, vähemalt raviga alustamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on järgnevalt loetletud esinemissageduse järgi, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: vererakkude arvu muutused leukopeenia, trombotsütopeenia, hemolüütilise aneemia, aplastilise aneemia ja agranulotsütoosi kujul.

Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: feokromotsütoomiga patsientidel võib antihistamiinide manustamine viia katehoolamiinide vabanemiseni.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata: söögiisu kadumine või söögiisu suurenemine.

Psühhiaatrilised häired

Teadmata: keskendumisraskused, depressioon, reaktsiooniaja pikenemine.

Samuti on võimalik „paradoksaalsete“ reaktsioonide, näiteks rahutuse, ärevuse, pingetunde, unetuse, hirmuunenägude, segasuse, hallutsinatsioonide, treemori teke.

Pärast pikaajalist igapäevast kasutamist võivad ravi järsu lõpetamise korral uuesti tekkida unehäired raskemal kujul.

Närvisüsteemi häired

Harv: krampid.

Teadmata: pearinglus, uimasus, peavalu.

Silma kahjustused

Teadmata: fookuseerimisraskused, silmasisese rõhu tõus.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Teadmata: vertiigo, tinnitus.

Südame häired

Teadmata: tahhükardia, arütmia, olemasoleva südamepuudulikkuse süvenemine ja EKG muutused.

Vaskulaarsed häired

Teadmata: hüpotensioon, hüpertensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Teadmata: hingamisfunktsiooni häired sekreedi tihkenemise, bronhide obstruktsiooni ja bronhospasmi tõttu. Ninakinnisuse tunne.

Seedetrakti häired

Väga harv: eluohtlik paralüütiline iileus.

Teadmata: kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ülakõhuvalu, suukuivus.

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata: maksafunktsiooni häired (kolestaatiline ikterus).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata: allergilised nahareaktsioonid ja valgustundlikkus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata: lihasnõrkus.

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: urineerimishäired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Teadmata: nõrkus, kehatemperatuuri regulatsiooni häired.

Märkus:

Kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskust saab vähendada ööpäevaste annuste hoolika ja individuaalse kohandamise teel.

Kõrvaltoimete tekkeoht on suurem eakatel patsientidel ning neil võib esineda ka suurem kukkumisoht.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Põhimõtteliselt tuleb alati kaaluda mitme ravimi mürgistuse võimalust, mida võetakse näiteks enesetapueesmärgil.

Üleannustamise sümptomid ja mürgistusnähud

- Somnolentsusest koomani, mõnikord erutsusseisund ja delirioosne segasus.
- Antikolinergilised toimed: ähmane nägemine, äge glaukoom, seedetrakti motoorika puudumine, uriinipeetus.
- Kardiovaskulaarsed: hüpotensioon, tahhükardia või bradükardia, ventrikulaarne tahhüarütmia, südame- ja vereringe puudulikkus.
- Hüpertermia või hüpotermia.
- Krambid.
- Respiratoorsed komplikatsioonid: tsüanoos, hingamisdepressioon, hingamisseiskus, aspiratsioon.

Üleannustamise ravi

Ravi on sümptomaatiline ja toetav ning lähtub üleannustamise ravi üldistest põhimõtetest järgmiste erisustega:

- Suuremate koguste suukaudse manustamise korral teha varajane maoloputus või oksendamise esilekutsumine.
- Analeptikumid on vastunäidustatud, sest doksülaamiin võib alandada krambiläve ning seeläbi suurendada krambiohtu.
- Hüpotensiooni korral ei tohi kasutada adrenaliini sarnaseid aineid paradoksaalse reaktsiooni ohu tõttu, kuid kasutada võib noradrenaliini sarnaseid aineid (nt noradrenaliini püsiinfusioon) või angiotensiinamiidi. Beetaagoniste tuleb vältida, sest need suurendavad vasodilatatsiooni.
- Antikolinergiliste sümptomite raviks võib manustada füsostigmiinsalitsülaati (1...2 mg i.v.) (isegi korduvalt), kuid rutiinset kasutamist tuleb vältida raskete kõrvaltoimete tõttu.
- Korduvate epileptiliste hoogude puhul on näidustatud antikonvulsandid, eeldusel et hingamisdepressiooni tekkeohtu tõttu on olemas kunstliku ventilatsiooni võimalus.
- Forsseeritud diurees on väheefektiivne, sest antihistamiinid erituvad uriiniga vaid väikestes kogustes. Kuid hemodialüüs ja peritoneaaldialüüs võivad olla tõhusad juhul, kui ei saa välistada segamürgistuse võimalust.

Väga harvadel juhtudel on üleannustamise järgselt täheldatud rabdomüolüüsi, mis võib viia

neerupuudulikkuse tekkeni. Seega on vajalik süstemaatiline hindamine, mis põhineb kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse määramisel. Neid tõsiseid kõrvaltoimeid ei ole kirjeldatud terapeutiliste annuste kasutamisel; rabdomüolüüsi ja surmaga seotud annused olid vastavalt 13 mg/kg ja 25 mg/kg, mis on peaaegu 100 korda suurem terapeutilisest vahemikust. Rabdomüolüüsi varajane avastamine ja ravi on vajalikud neerukahjustuse vältimiseks. Doksülamiini üleannustamisest tingitud rabdomüolüüsi ravi hõlmab agressiivset hüdratsiooni ja uriini leelistamist. Täiskasvanul on vajalik agressiivne hüdratsioon intravenoossete kristalloididega, nagu 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahus või Ringeri laktaadilahus kiirusega 300...500 ml/h. Seni ei ole täheldatud naatriumkloriidilahuse ja Ringeri laktaadilahuse efektiivsuse erinevust. Ravimeetmed sõltuvad sümptomitest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antihistamiinsed ained süsteemseks kasutamiseks, aminoalküüleetid, ATC-kood: R06AA09.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Doksülamiin on etanoolamiini derivaat, millel on H₁-histamiinireseptorit blokeeriv toime. Ravim vähendab seeläbi H₁-retseptorite stimulatsiooni, mis viib vasodilatsiooni, kapillaaride seinte suurenenud läbilaskvuse ja valuretseptorite sensibiliseerumiseni.

Lisaks H₁-retseptori vahendatud toime blokeerimisele on doksülamiinil sedatiivne toime. On näidatud, et ravim vähendab uinumiseni kuluvat aega (unelatentsi) ning parandab une kestust ja kvaliteeti.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub doksülamiin kiiresti ja peaaegu täielikult. Toime algab 30 minuti jooksul ning maksimaalset kontsentratsiooni seerumis (99 ng/ml) mõõdeti 2,4 tundi pärast 25 mg üksikannuse suukaudset manustamist. Toime kestab 3...6 tundi.

Biotransformatsioon

Metabolism toimub põhiliselt maksas. Tuvastatud on N-desmetüüldoksülamiin, N,N-didesmetüüldoksülamiin ja nende N-atsetüülkonjugaadid.

Eritumine

Tervetel noortel täiskasvanutel on doksülamiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10...13 tundi, mis eakatel on pikenenud ligikaudu 12...16 tunnini. Toimeaine eritub peamiselt uriiniga muutumatul kujul (ligikaudu 60%) ning nordoksülamiin- ja dinordoksülamiinmetaboliitidena. Inimestel eritub ravim roojaga ainult väikestes kogustes.

Doksülamiini farmakokineetika kohta neeru- ja maksafunktsiooni häiretega patsientidel andmed puuduvad. Siiski on oodata toimeaine ekspositsiooni suurenemist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvannuste suukaudse toksilisuse uuringud hiirtel ja rottidel näitasid, et närilistel on toksilisuse sihtorgan maks.

Kartsinogeensuuringutes kutsus doksülamiin esile maksakasvajate tekke hiirtel ja rottidel ning kilpnäärme- ja munasarjade tekke hiirtel. CYP450 ensüümide ja türosiini glükuronisatsiooni indutseerimine koos järgneva seerumi türoksiinitaseme languse ja kilpnäärme stimuleerivate hormoonide taseme tõusuga on kõige tõenäolisemad maksatoksilisuse ja kasvajate tekke mehhanismid närilistel. Seda mehhanismi ei loeta inimestel oluliseks.

Toimet rottide viljakusele ei täheldatud isegi annuste puhul, mis on oluliselt suuremad kliinilises

praktikas soovitatust. Doksülamiin läbib platsentat ja seda on leitud embrüotes kontsentratsioonides, mis on kõrgemad raseda plasmakontsentratsioonist. Embrüotoksilisuse uuringutes ei olnud doksülamiinsuktsinaat teratogeenne. Võimalikku toimet peri- ja postnataalsele arengule ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Naatriumkroskarmelloos

Mikrokristalliline tselluloos

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PVC)/Alu

Pakendi suurused: 7, 10, 14 ja 20 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

973718

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2018