

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nuperal 10 mg/10 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje:

Doxylamin-hydrogen-sukcinát 10 mg

Pyridoxin-hydrochlorid 10 mg

Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza (79,5 mg v jedné tobolce).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním.

Zelená tobolka velikosti 3 obsahující dva typy pelet s řízeným uvolňováním, jeden pro každou léčivou látku, v jednom typu je obsažen pyridoxin-hydrochlorid a v druhém doxylamin-hydrogen-sukcinát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nuperal je indikován k symptomatické léčbě nauzey a zvracení během těhotenství u dospělých, u nichž nebyla účinná konzervativní léčba.

Omezení použití: Kombinace doxylamin/pyridoxin nebyla studována u hyperemesis gravidarum (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je:

V případě ranní nauzey podejte 2 tobolky večer před spaním (1. den). Pokud tato dávka poskytne následující den dostatečnou kontrolu symptomů, pacientka může pokračovat v užívání dvou tobolek večer před spaním. Pokud však symptomy přetrvávají do odpoledne 2. dne, pacientka má dále užít obvyklou dávku dvou tobolek večer před spaním (2. den) a 3. den si vezme tři tobolky (jedna tobolka ráno a dvě tobolky večer před spaním). Pokud ani tři tobolky neposkytnou 3. den dostatečnou kontrolu symptomů, může pacientka užívat od 4. dne čtyři tobolky (jedna tobolka ráno, jedna tobolka uprostřed odpoledne a dvě tobolky večer před spaním).

Maximální doporučená denní dávka jsou čtyři tobolky (jedna tobolka ráno, jedna tobolka uprostřed odpoledne a dvě tobolky večer před spaním).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientek s poruchou funkce jater nebyly provedeny.

Nejsou k dispozici žádné údaje o rozdílech ve farmakokinetice kombinace doxylamin-hydrogensukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu u pacientek s poruchou funkce jater, ale vzhledem k tomu, že doxylamin je metabolizován játry, je třeba dávku upravit v závislosti na stupni poruchy funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické studie u pacientek s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny.

Nejsou k dispozici žádné údaje o rozdílech ve farmakokinetice kombinace doxylamin-hydrogensukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu u pacientek s poruchou funkce ledvin; je však třeba vzít v úvahu, že může dojít ke kumulaci metabolitů, a proto má být dávka snížena v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nuperal u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky se musí užívat nalačno.

Tobolky se mají spolknout v celku, zapít vodou a nesmí se kousat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivní reakce na jakákoliv antihistaminika ze skupiny derivátů etanolaminu.
- Současné použití s inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), protože nežádoucí účinky přípravku Nuperal na centrální nervový systém jsou zesíleny a prodlouženy.
- Současné použití se silnými inhibitory izoenzymů CYP450.
- Porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba posoudit vhodnost léčby pacientek s následujícími stavy:

- zvýšený nitrooční tlak, glaukom s úzkým úhlem, obstrukce močových cest, porucha funkce štítné žlázy, kardiovaskulární změny, hypertenze, stenózující peptický vřed, pyloroduodenální obstrukce a obstrukce hrdla močového měchýře, protože anticholinergní účinky tohoto léčivého přípravku mohou tyto stavy zhoršit.

- astma nebo jiné poruchy dýchání, jako je chronická bronchitida a plicní emfyzém. Bylo prokázáno, že antihistaminika snižují objem bronchiálního sekretu a zvyšují jeho viskozitu, čímž ztěžují vykašlávání. To může vést k obstrukci dýchacích cest, která může tyto stavy zhoršit. U těchto pacientek je proto třeba postupovat opatrně.
- fotosenzitivní reakce: U některých antihistaminik byla pozorována zvýšená citlivost kůže na sluneční záření s fotodermatitidou; ačkoli u doxylaminu nebyly tyto účinky zaznamenány je třeba se během léčby slunění vyhnout.
- Ototoxické léky: Sedativní antihistaminika třídy ethanolaminů, jako je doxylamin, mohou maskovat varovné známky poškození způsobené ototoxickými léky jako jsou mimo jiné antibakteriální aminoglykosidy, karboplatina, cisplatina, chlorochin a erythromycin.
- U pacientek s epilepsií je třeba postupovat opatrně, protože antihistaminika jsou někdy spojována s paradoxními reakcemi hyperexcitability, a to i při terapeutických dávkách.
- V důsledku sníženého pocení způsobeného anticholinergními účinky mohou antihistaminika zhoršit příznaky dehydratace a úpalu.
- U pacientek se syndromem dlouhého QT intervalu je třeba přijmout zvláštní opatření, protože některá antihistaminika mohou prodloužit QT interval. Tento účinek však nebyl pozorován specificky u doxylaminu.
- Hypokalemie nebo jiné poruchy elektrolytů.
- Doporučuje se včasná léčba příznaků souvisejících s ranní nevolností, typicky v těhotenství, aby se zabránilo progresi do hyperemesis gravidarum. Opatrnosti je zapotřebí u pacientek s hyperemesis gravidarum, protože tato kombinace nebyla v těchto případech hodnocena (viz bod 4.1).
- Tobolky s prodlouženým uvolňováním doxylamin-hydrogen-sukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu mohou způsobit ospalost kvůli anticholinergním vlastnostem doxylamin-hydrogen-sukcinátu, což je antihistaminikum. Ženy se mají vyvarovat činností vyžadujících plnou duševní bdělost, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha těžkých strojů, pokud užívají tobolky s prodlouženým uvolňováním doxylamin-hydrogen-sukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu, dokud jim to jejich lékař nedovolí.
- Použití přípravku Nuperal se nedoporučuje, pokud žena současně užívá látky tlumící centrální nervový systém (CNS) včetně požívání alkoholu. Kombinace může vést k závažné ospalosti a k pádům nebo nehodám (viz bod 4.5).
- „Riziko zneužívání a závislosti na doxylaminu je nízké. Výskyt příznaků naznačujících zneužívání nebo závislost má být pečlivě sledován, zejména u pacientek s anamnézou poruch spojených s užíváním drog.“
- Je třeba posoudit vhodnost léčby pacientek s následujícími onemocněními: Včasná léčba příznaků souvisejících s ranní nevolností, typicky v těhotenství, se doporučuje, aby se zabránilo progresi do hyperemesis gravidarum. U pacientek s hyperemesis gravidarum je třeba postupovat opatrně, protože tato kombinace nebyla v těchto případech studována (viz bod 4.1).
- Léčivý přípravek Nuperal obsahuje pyridoxin-hydrochlorid, analog vitamínu B6, proto má být vyhodnoceno množství tohoto vitamínu přijímaného stravou a vitaminovými doplňky obsahujícími vitamín B6.

Interference s alergickými kožními testy

Antihistaminika mohou potlačit kožní histaminovou odpověď na extrakty alergenů, proto mají být vysazena několik dní před kožním testováním.

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Nuperal.

Znamé interakce antihistaminik ze skupiny ethanolaminů s následujícími léčivými přípravky:

- Anticholinergika (tricyklická antidepresiva, IMAO, neuroleptika): mohou zvýšit toxicitu vzhledem k aditivním anticholinerním účinkům.
- Sedativa (barbituráty, benzodiazepiny, antipsychotika, opiátová analgetika): mohou zvýšit hypnotický účinek.
- Antihypertenziiva se sedativním účinkem na CNS (zejména alfa-methyldopa), protože mohou zvýšit sedativní účinek, jsou-li podávána spolu s antihistaminiky.
- Alkohol: v některých studiích byla hlášena zvýšená toxicita se změněnou intelektuální a psychomotorickou kapacitou. Mechanismus nebyl stanoven.
- Podávání oxybátu sodného s doxylaminem se nedoporučuje vzhledem k jeho významnému tlumícímu účinku na centrální nervovou soustavu.
- Léky s ototoxickým účinkem: ethanolaminová antihistaminika se sedativním účinkem, jako je doxylamin, mohou maskovat varovné známky poškození způsobené ototoxickými léky, např. antibakteriálními aminoglykosidy.
- Fotosenzibilizační léky: Současné použití antihistaminik a jiných léků s fotosenzibilizačními účinky, jako je amiodaron, chinidin, imipramin, doxepin, amitriptylin, griseofulvin, chlorfeniramin, piroxikam, furosemid, kaptopril a další může způsobit aditivní fotosenzibilizační účinky.
- Některá antihistaminika mohou prodloužit QT interval. I když tento účinek nebyl u doxylaminu pozorován, je potřeba se vyhnout současnému používání s léky, které tento interval prodlužují (např. antiarytmika, některá antibiotika, některá antimalarika, některá antihistaminika, některá antiepileptika a některá neuroleptika).
- Je potřeba se vyhnout současnému podávání s inhibitory cytochromu P450 (např. azolovým derivátům nebo makrolidům).
- Je potřeba se vyhnout současnému podávání s léčivy, která způsobují poruchy v rovnováze elektrolytů jako je hypokalemie nebo hypomagnezemie (např. některá diuretika).

Jsou známy interakce pyridoxinu a následujících léčivých přípravků:

- Snižuje účinek levodopy, i když k němu nedochází při současném podávání s inhibitorem dopa dekarboxylázy.
- Bylo popsáno snížení plazmatických hladin některých antiepileptik jako např. fenobarbitalu a fenytoinu.
- Některé léky, jako např. hydroxyzin, isoniazid nebo penicilamin mohou interagovat s pyridoxinem a zvyšovat potřebu vitamínu B6.

Anticholinergní účinky doxylaminu, složky tohoto léčivého přípravku, mohou vést k falešně negativním kožním testům hypersenzitivity, při nichž se používají antigenní extrakty. Doporučuje se proto ukončit léčbu několik dnů před takovým testováním.

Bylo provedena studie vlivu potravy na biologickou dostupnost doxylaminu a pyridoxinu. Na parametrech AUC a C_{max} doxylaminu bylo prokázáno, že strava nemá vliv na jejich dostupnost; byl zaznamenán pouze opožděný T_{max}. V případě užívání tobolek s jídlem může být nástup účinku opožděný.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Nuperal je určen pro použití u těhotných žen. Epidemiologické studie a metaanalýzy neprokázaly žádnou malformační toxicitu doxylamin-hydrogen-sukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu. Vzhledem k anticholinergním a sedativním vlastnostem doxylamin-hydrogen-sukcinátu (viz bod 5.1) je třeba u novorozenců opatrnosti v případě, že matka byla léčena až do porodu.

Kojení

Fyzikálně-chemické údaje naznačují vylučování doxylamin-hydrogen-sukcinátu do mateřského mléka. Jelikož novorozenci mohou být citlivější na účinky antihistaminik a na paradoxní podrážděnost a vzrušivost, nelze vyloučit riziko pro kojence. Přípravek Nuperal se během kojení nedoporučuje používat.

Fertilita

Studie doxylaminu u potkanů neprokázala nežádoucí účinky na plodnost (viz bod 5.3). Údaje u lidí nejsou k dispozici.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nuperal má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Tento léčivý přípravek může způsobit somnolenci a rozmazané vidění, zejména během prvních několika dnů léčby. Pacientky se proto mají při používání tohoto léčivého přípravku vyhýbat činnostem vyžadujícím plnou duševní bdělost, jako je řízení nebo obsluha těžkých strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky spojené s užíváním kombinace doxylaminu a pyridoxinu jsou srovnatelné s nežádoucími účinky sedativních antihistaminik jako jediné léčivé látky.

Podobně jako všechny přípravky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ospalost a anticholinergní účinky (1 %–9 %), jako je sucho v ústech, zácpa, retence moči, zvýšená bronchiální sekrece a rozmazané vidění.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z použití přípravku po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA s použitím následující konvence pro četnost:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
<i>Poruchy nervového systému</i>	somnolence	časté
	stavy zmatenosti	méně časté
	třes, křeče, agitace	vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	sucho v ústech, zácpa	časté
	nauzea, zvracení, průjem	méně časté
<i>Poruchy oka</i>	rozmazané vidění	časté
	diplopie, glaukom	méně časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	retence moči	časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	zvýšená bronchiální sekrece	časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	astenie, periferní edém	méně časté
<i>Cévní poruchy</i>	ortostatická hypotenze	méně časté
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	tinitus	méně časté
	vertigo	není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	vyrážka, fotosenzitivní reakce	méně časté
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	hemolytická anemie	vzácné
<i>Srdeční poruchy</i>	tachykardie	není známo
<i>Účinky na dýchací cesty</i>	dyspnoe	není známo

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování byly popsány při dávkách doxylaminu v rozmezí 250–1000 mg/den. Mezi příznaky předávkování antihistaminiky patří vzrušení s agitovaností, halucinace, ataxie, ztráta koordinace a křeče. Křeče se vyskytují přerušovaně. Prodomální příznaky mohou zahrnovat třes a atetotické pohyby. Fixované a rozšířené zornice, zarudnutí kůže (obličeje) a hyperemie jsou příznaky, které nejčastěji připomínají intoxikaci atropinem. Konečná fáze je doprovázena kómatem, které je zhoršeno kardiocirkulačním kolapsem. Úmrtí může nastat v období 2 až 98 hodin. V některých případech může fázi vzrušení a záchvatů předcházet deprese a kóma.

V případech předávkování doxylaminem byla také hlášena rabdomyolýza.

Vzhledem k tomu, že Nuperal je přípravek s prodlouženým uvolňováním, nemusí být známky a příznaky intoxikace patrné okamžitě.

Pyridoxin je spojen s nežádoucími účinky pouze po dlouhodobém užívání velkých dávek. U pacientů, kteří dostávali velké dávky pyridoxinu (2 až 6 g denně) po dobu 2 až 40 měsíců, byla popsána těžká neuropatie.

Léčba zahrnuje výplach žaludku, emetika, univerzální antidotum, respirační stimulanty, parenterální cholinergní látky, jako je betanechol, pokud je to vhodné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminika pro systémové podání, ATC kód: R06AA59

Mechanismus účinku

Doxylamin-hydrogen-sukcinát je derivát ethanolaminu, antihistaminika první generace, které kompetitivně, reverzibilně a nespecificky blokuje H1-receptory. Je to také nespecifický antagonist, který blokuje další receptory, jako jsou centrální nebo periferní muskarinové receptory. Antiemetický účinek doxylaminu je také spojen s blokadou centrálních cholinergních a H1 receptorů, ačkoli mechanismus účinku není znám.

Pyridoxin je ve vodě rozpustný vitamin (vitamin B6), jehož aktivní formou je pyridoxal-5'-fosfát. Působí jako kofaktor enzymu v mnoha biochemických reakcích podílejících se na trávení bílkovin a aminokyselin a v menší míře také lipidů a sacharidů. Pyridoxin se také podílí na metabolismu nenasycených mastných kyselin (přeměna kyseliny linolové na kyselinu arachidonovou). Je koenzymem pro aminotransferázy a dekarboxylázy a umožňuje přeměnu tryptofanu na kyselinu nikotinovou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické zkušenosti s kombinací doxylaminu a pyridoxinu jsou podrobně popsány v odborné literatuře. Několik dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií i otevřených studií prokázalo účinnost a bezpečnost této kombinace při symptomatické léčbě nauzey a zvracení v těhotenství.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Léčivé látky jsou inkorporovány do potahovaných mikrogranulí s polopropustnou membránou, která uvolňuje léčivé látky po určité době. Proto je nástup farmakologických účinků opožděn a C_{max} je po požití nalačno dosaženo přibližně 6–7 hodin u doxylaminu a přibližně 4 hodiny u pyridoxinu.

Absorpce

Doxylamin se vstřebává v celém gastrointestinálním traktu. Maximální koncentrace je dosaženo 6–7 hodin po perorálním podání nalačno a jeho terapeutická aktivita trvá 4–6 hodin.

Pyridoxin se rychle vstřebává v gastrointestinálním traktu, hlavně v jejunu. Vstřebávání se nemění s věkem, ale je ovlivněno u pacientů s alkoholismem.

Studie týkající se vlivu jídla ukázala, že nástup účinku přípravku Nuperal může být zpožděn a jeho absorpce může být také snížena, pokud jsou tobolky podávány spolu s jídlem.

Distribuce

Celková distribuce doxylaminu probíhá rychle. Jeho vazba na plazmatické proteiny je ve srovnání s jinými antihistaminiky nízká, s hodnotami vazby na lidský albumin 24 %. Doxylamin je schopen překonat hematoencefalickou bariéru.

Hlavní aktivní metabolit pyridoxinu (pyridoxal-5-fosfát) se uvolňuje do krve, kde se silně váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Doxylamin je biotransformován v játrech N-dealkylací na své hlavní metabolity N-desmethyldoxylamin a N,N-didesmethyldoxylamin, které jsou vylučovány ledvinami.

Pyridoxin je primárně metabolizován v játrech fosforylací.

Eliminace

Poločas eliminace doxylaminu je přibližně 10 hodin. Jeho hlavní metabolity (N-desmethyldoxylamin a N,N-didesmethyldoxylamin) se vylučují močí.

Poločas eliminace pyridoxinu podaného v dávce 20 mg nalačno je 1,90 hodiny, zatímco u jeho hlavních metabolitů je to 454,71 hodiny pro pyridoxal-5-fosfát a 118,56 hodiny pro pyridoxal. Z hlediska relativních sérových koncentrací není během 6–8 týdnů, kdy během těhotenství obvykle trvají nauzea a zvracení, dosaženo ustáleného stavu, pokud nejsou podávány úvodní dávky vitamínu B6. Hlavní metabolit pyridoxinu, kyselina 4-pyridoxová, je neaktivní a vylučuje se močí.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Jedna studie zkoumala farmakokinetické účinky doxylaminu u 12 zdravých dobrovolnic, kterým byla podána perorální dávka 2 tobolek (20 mg doxylamin-hydrogensukcinátu a 20 mg pyridoxin-hydrochloridu) nalačno a po jídle. Průměrné farmakokinetické parametry (\pm SD) byly:

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

Pyridoxal-5-fosfát	64,99 ± 45,17	50,42 ± 99,46	454,71 ± 663,56
Pyridoxal	35,85 ± 9,51	4,94 ± 1,04	118,56 ± 51,88
Pyridoxin	15,80 ± 2,96	3,89 ± 0,98	1,90 ± 1,38
Hlavní farmakokinetické parametry přípravku Nuperal nalačno			
	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
R-doxylamin	44,89 ± 5,90	11,28 ± 2,50	10,98 ± 2,44
S-doxylamin	42,07 ± 3,54	11,28 ± 2,50	12,19 ± 2,09
Pyridoxal-5-fosfát	61,81 ± 25,97	83,13 ± 134,93	191,75 ± 199,72
Pyridoxal	31,72 ± 9,71	5,83 ± 1,44	106,00 ± 69,27
Pyridoxin	11,87 ± 5,34	4,79 ± 2,48	3,34 ± 1,50
Hlavní farmakokinetické parametry přípravku Nuperal po jídle			

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné studie toxicity po podání opakovaných dávek kombinace doxylaminu a pyridoxinu.

Pokud jde o pyridoxin, účinky zaznamenané po opakovaném perorálním, subkutánním a intravenózním podání potkanům a psům v dávkách ≥ 40 násobku maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) (na základě dávkování v mg/m²) byly hlavně neurologické účinky, jako je ataxie, svalová slabost, nedostatečná koordinace, hypotonie, ohnutí předních končetin a proprioceptivní abnormality. U psů byly tyto účinky doprovázeny poškozením nervového systému (ztráta myelinu a axonů v dorzálních funikulech a zadních dorzálních kořenech a degenerativní léze v dorzálním funikulu, vlákněch trigeminálního nervu a spinálních drahách trigeminálních nervů).

Doxylamin vyvolal poškození jater u hlodavců při dávkách ≥ 10 násobku MRHD.

Nebyly provedeny žádné studie genotoxicity nebo karcinogenity s pyridoxinem ani s kombinací pyridoxinu a doxylaminu.

Studie genotoxicity s doxylaminem neindikují genotoxické riziko pro člověka.

Ve studiích karcinogenity doxylamin vyvolal nádory jater u myši a potkanů a nádory štítné žlázy u myši. Indukce enzymu CYP450 a glukuronidace tyroxinu s následným poklesem sérových hladin tyroxinu a zvýšením hormonů stimulujících štítnou žlázu jsou nejpravděpodobnějšími mechanismy, které vedou k indukci těchto nádorů u zvířat. Tyto mechanismy nejsou považovány za relevantní pro člověka.

S pyridoxinem nebyly provedeny studie plodnosti u zvířat. Pyridoxin nevykazuje známky reprodukční toxicity ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů při perorálních dávkách až 200násobku MHRD.

Doxylamin neměl žádný vliv na plodnost samců a samic potkanů při dávkách 24násobně převyšujících MHRD. Studie na myších ukazují, že doxylamin prochází placentární bariérou a lék je detekován v embryích v koncentracích převyšujících plazmatické hladiny březích samic. Doxylamin podávaný samostatně nebo v kombinaci s pyridoxinem potkanům, králíkům a opicím během období organogeneze měl nepříznivé účinky na plody (snížená prenatální životaschopnost, snížená tělesná hmotnost plodu a malformace kostry). Známky teratogenity byly pozorovány při dávkách 9 až 120násobku MHRD, což naznačuje malou relevanci pro klinické použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa, kukuřičný škrob, šelak, povidon, mastek, kopolymer kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu (1:1) a koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Tvrdá želatinová tobolka: želatina, indigokarmin (E132), chinolinová žluť (E104) a oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírové krabičky obsahující:

- 12 tvrdých tobolek v 1 blistru z PVC/PVdC-Al nebo PVC/PVdC/PVC-Al, s 12 tobolekami v každém blistru
- 24 tvrdých tobolek ve 2 blistrech z PVC/PVdC- Al nebo PVC/PVdC/PVC- Al, s 12 tobolekami v každém blistru
- 48 tvrdých tobolek v 4 blistrech z PVC/PVdC-Al nebo PVC/PVdC/PVC-Al, s 12 tobolekami v každém blistru
- Vícečetné balení: 48 tvrdých tobolek (2 balení po 24 tobolekách) v 4 blistrech z PVC/PVdC-Al nebo PVC/PVdC/PVC- Al, s 12 tobolekami v každém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Italfarmaco S.p.A., Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milán, Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

20/017/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2026