

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dormix 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dormix 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää joko 12,5 mg tai 25 mg doksyylamiinivetysuksinaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Dormix 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Kokkeniilipunainen A (E124) 0,02 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

12,5 mg:n tabletti: Pitkänomainen, vaaleanpunainen tabletti.
25 mg:n tabletti: Pitkänomainen, valkoinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ajoittaisen unettomuuden lyhytaikainen, oireenmukainen hoito yli 18-vuotiailla aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (yli 18-vuotiaat)

Suun kautta.

Suositusannos on 12,5–25 mg (1–2 x 12,5 mg:n tabletti tai 1 x 25 mg:n tabletti) 30 minuuttia ennen nukkumaan menoa.

Jos päiväaikaan ilmenee uneliaisuutta, suositellaan annoksen pienentämistä 25 mg:sta 12,5 mg:aan tai annoksen ottamista aikaisemmin niin, että heräämiseen on vähintään 8 tuntia.

Enimmäisvuorokausiannosta 25 mg (2 x 12,5 mg:n tabletti tai 1 x 25 mg:n tabletti) ei saa ylittää.

Hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen ajan. Yleensä hoito voi kestää muutamasta päivästä yhteen viikkoon.

Tätä lääkitystä saa käyttää yli 7 päivän ajan vain, jos se lääkärin arvion mukaan on suositeltavaa.

Pediatriset potilaat

Dormix-valmistetta ei suositella alle 18 vuoden ikäisten lasten ja/tai nuorten hoitoon. Doksyylamiinin turvallisuutta ja tehoa tämänikäisten yöunen apuna ei ole varmistettu.

Läkkäät

Yli 65-vuotiailla potilailla on muita todennäköisemmin muita sairauksia, jotka saattavat vaatia lääkeannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4). Suositeltu aloitusannos on 12,5 mg (1 x 12,5 mg:n tabletti) 30 minuuttia ennen nukkumaan menoa. Annosta voidaan nostaa 25 mg:aan (2 x 12,5 mg:n tabletti tai 1 x 25 mg:n tabletti), jos aloitusannos ei lievitä unettomuutta. Jos haittavaikutuksia ilmenee, vuorokausiannos on 12,5 mg (1 x 12,5 mg:n tabletti). Hoidon vaikutuksia pitää jatkuvasti arvioida.

Heikentynyt munuaisten ja/tai maksan toiminta

Saatavilla ei ole tietoja potilaista, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Doksyylamiinin aiheuttamien haittavaikutusten riski voi olla suurentunut munuais- ja/tai maksasairailta, koska doksyylamiini ja sen metaboliitit kertyvät elimistöön. Doksyylamiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan toiminnan heikentyminen sekä loppuvaiheen munuaissairaus. Sen käyttöä pitää välttää potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten tai maksan toiminnan heikentyminen. Vuorokausiannoksen pienentämistä enimmäismäärään 12,5 mg suositellaan, jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on lievästi heikentynyt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on otettava 30 minuuttia ennen nukkumaanmenoa riittävän nesteen (mieluiten veden) kanssa. Dormix-valmisteen voi ottaa joko ennen ateriaa tai sen jälkeen, koska ruoka ei vaikuta doksyylamiinin biologiseen hyötyosuuteen (ks. kohta 5.2).

Dormix-valmistetta ei saa ottaa alkoholijuomien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille antihistamiineille. Muiden antihistamiinien kanssa ilmenevien ristireaktioiden mahdollisuus on otettava huomioon, joten H₁-antihistamiineja ei saa käyttää potilaalle, jolle on kehittynyt yliherkkyys jollekin tämän lääkeaineryhmän yhdisteelle.
- Astma
- Pitkäaikainen keuhkoputkitulehdus
- Keuhkolaajentuma
- Glaukooma
- Eturauhasen liikakasvu
- Ahtauttava peptinen haavauma
- Mahanportin ja pohjukaissuolen ahtauma
- Virtsarakon kaulan ahtauma
- Vaikea munuaisten tai maksan toiminnan heikentyminen
- Samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa
- Samanaikainen käyttö vahvojen CYP450-isoentsyymien estäjien kanssa. Tällaisia ovat SSRI-lääkkeet (fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini), makrolidiantibiootit (klaritromysiini,

erytromysiini, telitromysiini), rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni), antiviraaliset proteaasineestäjät (indinaviiri, ritonaviiri, telapreviiri) ja atsoli-sienilääkkeet (flukonatsoli, ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli), terbinafiini, kinidiini, nefatsodoni, bupropioni ja gemfibrotsiili.

- Dormix-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dormix-valmisteen käyttöä yli 7 päivän ajan ei suositella, jollei se lääkärin arvion mukaan ole suositeltavaa.

Jos potilaalla on päiväaikaista uneliaisuutta, annosta kannattaa pienentää (ks. kohta 4.2) tai varmistaa, että heräämisen ja annoksen oton väliin jää vähintään 8 tuntia.

Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta

Varovaisuutta suositellaan, jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt.

Kouristuskohtaukset

Varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on epilepsia, koska antihistamiinit voivat toisinaan aiheuttaa yliärtyvyyttä hoitoannoksillakin ja voivat siten madaltaa kouristuskynnystä.

Sydänsairaudet

Sydämen vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen. Erityistä varovaisuutta tarvitaan valtimohypertensiota sairastavilla, koska antihistamiinit voivat nostaa verenpainetta. Varovaisuutta suositellaan myös, jos potilaan QT-aika on pidentynyt. Vaikka tätä vaikutusta ei olekaan havaittu doksylamiinilla, muut antihistamiinit voivat pidentää QT-aikaa.

Kuulo

Doksylamiini voi peittää joidenkin lääkkeiden (mm. parenteraalisten aminoglykosidien, karboplatiinin, sisplatiinin, klorokiinin ja erytromysiinin) korviin kohdistuvat myrkylliset vaikutukset; kuulo on siis tutkittava säännöllisesti.

Elimistön kuivuminen

H₁-antihistamiinit voivat pahentaa elimistön kuivumisen ja lämpöhalvauksen oireita, mikä johtuu hikoilun vähenemisestä lääkkeen antikolinergisten vaikutusten vuoksi.

Samanaikainen hoito muilla keskushermoston toimintaa lamaavilla aineilla

Alkoholin nauttimista hoidon aikana on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Doksylamiini voi aiheuttaa additiivisia keskushermostovaikutuksia, silloin kun se otetaan samanaikaisesti alkoholin, unilääkkeen, rauhoittavan tai muun keskushermoston toimintaa lamaavan lääkkeen kanssa. Lisäksi antihistamiinien antikolinerginen vaikutus saattaa voimistua, jos lääkettä käytetään antikolinergisen tai trisyklisen masennuslääkkeen kanssa (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on yli 65-vuotias, koska tämä lääke aiheuttaa heille muunikäisiä herkemmin haittavaikutuksia. Hoidon vaikutuksia pitää jatkuvasti arvioida (ks. kohta 4.2).

Doksylamiinivetyksinaatin antikolinerginen lääkevaikutus ilmenee tavallisesti suun kuivumisena, ummetuksena, virtsaumpena ja näön hämärtymisena. Myös päiväaikainen uneliaisuus ja kiertohuimaus voivat lisääntyä. Iäkkäillä on myös havaittu normaalia suurempi kaatumisriski (ks. kohta 4.8).

Antihistamiineilla on usein antikolinergistä vaikutusta, jolle iäkkäät ovat erityisen herkkiä. Antihistamiinihoidossa on siten oltava varovainen tai siitä on pidättäydyttävä kokonaan, jos potilaalla on entuudestaan jokin sairaus, jota antikolinerginen vaikutus todennäköisesti pahentaa. Tällaisia

ovat mm. virtsaumpi tai virtsateiden tukos; sulkukulmaglaukooma, hoitamaton kohonnut silmänpaine tai hoitamaton primaarinen avokulmaglaukooma ja maha-suolikanavan tukkeumat.

Muita varovaisuutta vaativia tiloja

- hypokalemia tai muut elektrolyyttimuutokset
- virtsaumpi.

Greippimehu

Ei tiedetä, estääkö greippimehu doksylamiinin metaboliaa. Potilasta kannustetaan välttämään greippimehua doksylamiinin käytön aikana.

Doksylamiinin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Doksylamiinin mahdollisesta estovaikutuksesta muiden lääkeaineiden metaboliaan tiedetään vähän. Siksi pienen terapeuttisen indeksin omaavia lääkeaineita ei saa käyttää yhdessä doksylamiinin kanssa, koska altistus tällaisille lääkeaineille saattaa suurentua (ks. kohta 4.5).

Toleranssi

Toistuva unilääkkeiden ja rauhoittavien lääkkeiden käyttö voi johtaa tehon menetykseen (toleranssi). Tätä vaikutusta ei ole todettu doksylamiinin käytön aikana.

Anterogradinen muistinmenetys

Unilääkkeet voivat aiheuttaa anterogradisen muistinmenetyksen etenkin muutaman ensimmäisen tunnin aikana lääkkeenotosta. Tätä vaikutusta ei ole todettu doksylamiinin käytön aikana. Riski kasvaa annosten kasvaessa, mutta riskiä voidaan laskea riittävän pitkillä ja keskeytymättömillä unilla (7-8 tuntia).

Apuainevaroitukset:

Dormix 12,5 mg valmiste sisältää väriaineena kokkeniilipunainen A:ta (E124), mikä voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Se voi aiheuttaa astmaa, erityisesti asetyylisalisyylihapolle allergisille potilaille.

Natrium

Dormix 12,5 mg ja 25 mg valmisteet sisältävät alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Doksylamiinihoidon aikana on vältettävä alkoholin nauttimista, koska alkoholi voi voimistaa doksylamiinin vaikutusta ennakoimattomasti.

Adrenaliinia ei saa käyttää hypotension hoitoon doksylamiinia käyttävillä potilailla, koska adrenaliini voi tällöin alentaa verenpainetta entisestään. Sen sijaan noradrenaliinia voi käyttää vaikean sokin hoitoon (ks. kohta 4.9).

Koska useat antihistamiinit voivat pidentää QT-aikaa (vaikka tätä vaikutusta ei olekaan havaittu doksylamiinilla), muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden (esim. rytmihäiriölääkkeiden, tiettyjen antibioottien, tiettyjen malarialääkkeiden, tiettyjen antihistamiinien, tiettyjen lipidiarvoja pienentävien lääkkeiden ja tiettyjen neuroleptien) samanaikaista antoa on vältettävä.

Sytokromi P450:n estäjien (esim. atsolijohdosten tai makrolidien) tai elektrolyyttimuutoksia (kuten hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa [esim. tietyt diureetit]) aiheuttavien lääkkeiden samanaikaista antoa on vältettävä.

Antihistamiineilla voi olla additiivisia vaikutuksia sekä alkoholin että muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden (esim. barbituraattien, unilääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden,

ahdistusta lievittävien lääkkeiden, opioidityyppisten kipulääkkeiden, psykoosilääkkeiden, prokarbatsiinin) kanssa.

Keskushermostoon vaikuttavat antihypertensiiviset lääkkeet, kuten guanabentsi, klonidiini ja alfa-metyylidopa, voivat voimistaa sedatiivista vaikutusta yhdessä antihistamiinien kanssa otettuina.

Doksylamiinin ja muiden antikolinergisten lääkkeiden (masennuslääkkeiden, parkinsonlääkkeiden, MAO:n estäjien, neuroleptien, antispasmodisten atropiinilääkkeiden, disopyramidin) samanaikainen anto voi voimistaa antikolinergisiä vaikutuksia.

Doksylamiinin samanaikaista antoa seuraavien valmisteiden kanssa on arvioitava tarkoin: iholle levitettävät antihistamiinit (kuten difenhydramiini-emulsiovoide, -voide, -sumute), antispasmodiset lääkeaineet (esim. atropiini, belladonna-alkaloidit) ja skopolamiini.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutukset doksylamiinin farmakokinetiikkaan

Doksylamiinin metaboliaan vaikuttavia entsyymejä ei tunneta. Doksylamiinin kanssa ei siis pitäisi käyttää CYP450-isoentsyymien vahvoja estäjiä mahdollisen suurentuneen doksylamiinialtistuksen riskin vuoksi ja siten haittavaikutusten ja päiväaikaisen sedaation suurentuneen riskin vuoksi. Tällaisia lääkeaineita ovat SSRI-lääkkeet (fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini), makrolidiantibiootit (klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini), rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni), antiviraaliset proteaasineestäjät (indinaviiri, ritonaviiri, telapreviiri) ja atsoli-sienilääkkeet (flukonatsoli, ketokonatsoli, itrakonatsoli), bupropioni ja gemfibrotsiili (ks. kohta 4.3).

Doksylamiinin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Doksylamiinin mahdollisesta estovaikutuksesta muiden lääkeaineiden metaboliaan tiedetään vähän. Siksi pienen terapeuttisen indeksin omaavia lääkeaineita ei saa käyttää yhdessä doksylamiinin kanssa, koska altistus tällaisille lääkeaineille saattaa suurentua.

Lääke-ruokayhteisvaikutukset

Biologista hyötyosuutta selvittäneessä tutkimuksessa ei todettu biologisen hyötyosuuden eroja, kun lääkettä annettiin terveille tutkittaville joko tyhjän mahaan tai ruoan kanssa.

Yhteisvaikutukset diagnostisissa tutkimuksissa

Doksylamiini saattaa häiritä ihon allergeenitestejä. Tämän lääkityksen keskeyttämistä kolmeksi päiväksi ennen tällaisia testejä suositellaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epidemiologisissa tutkimuksissa doksylamiinia sisältäneellä lääkevalmisteella ei saatu näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista ihmisellä. Kokemusta doksylamiinin käytöstä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ei ole riittävästi. Farmakologiset vaikutukset sikiöön ovat mahdollisia. Ei-kliinisiä tietoja lisääntymistoksisuudesta ei ole riittävästi (ks. kohta 5.3).

Dormix-valmisteen käyttöä raskauden aikana tulisi mieluiten välttää.

Imetys

Fysikaalis-kemialliset tiedot viittaavat siihen, että doksylamiinivetyksinaatti erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska vastasyntynyt voi olla muita herkempi antihistamiinien vaikutuksille ja paradoksiselle ärtyvyydelle ja eksitaatiolle, hoito voi aiheuttaa riskin rintaruokitulle lapselle. Siksi doksylamiinia ei saa käyttää imetysaikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa doksylamiinin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu hedelmällisyysvaikutuksia edes suositeltua suuremmilla hoitoannoksilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dormix-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska Dormix aiheuttaa uneliaisuutta, se voi heikentää tarkkaavaisuutta ja reaktiokykyä. Siksi suositellaan ajamisen ja koneiden käytön välttämistä tämän lääkityksen aikana, ainakin ensimmäisinä hoitopäivinä, kunnes tiedetään, vaikuttaako lääkkeen annos tai antoväli ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Doksylamiinin haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä, ja niitä ilmenee yleisemmin parina ensimmäisenä hoitopäivänä.

Yleisimmät haittavaikutukset ovat uneliaisuus ja antikolinergiset vaikutukset: suun kuivuminen, ummetus, näön hämärtyminen, virtsaumpi, keuhkoputkien limanerityksen lisääntyminen ja heitehuimaus.

Haittavaikutusten luettelo:

Tälle lääkkeelle markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset ovat esiintymistiheyksittäin yleisimmästä harvinaisimpaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäistapaukset

Hyvin yleiset:

Hermosto: uneliaisuus.

Yleiset:

Ruoansulatuselimistö: suun kuivuminen, ummetus.

Silmät: näön hämärtyminen.

Kuulo ja tasapainoelin: heitehuimaus (kiertohuimaus).

Munuaiset ja virtsatiet: virtsaumpi.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: keuhkoputkien limanerityksen lisääntyminen.

Melko harvinaiset:

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: voimattomuus, ääreisturvotus.

Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi, oksentelu, ripuli.

Iho ja ihonalainen kudokset: ihottuma.

Kuulo ja tasapainoelin: korvien soiminen.

Verisuonisto: ortostaattinen hypotensio.

Silmät: kaksoiskuvat.

Harvinaiset:

Psyykkiset häiriöt: levottomuus (erityisesti iäkkäillä).

Hermosto: vapina, kouristuskohtaukset.

Veri ja imukudos: hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi.

Tämän lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuja muita, esiintymistiheydeltään tuntemattomia haittavaikutuksia ovat:

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat: huonovointisuus.

Muita haittavaikutuksia, joita on kuvattu doksyylamiinin julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa:

Yleiset:

Hermosto: heitehuimaus, päänsärky.

Ruoansulatuselimistö: ylävatsakipu.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat: väsymys.

Psyykkiset häiriöt: unettomuus, levottomuus.

Melko harvinaiset:

Ruoansulatuselimistö: ruoansulatushäiriöt.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat: rentoutumisen tunne.

Psyykkiset häiriöt: painajaiset.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: hengenahdistus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muita lääkeaineryhmäkohtaisia haittavaikutuksia, joita on yleensä kuvattu joillakin antihistamiineilla (eivät liity erityisesti doksyylamiiniin):

Sydän: rytmihäiriöt, sydämentykytys.

Ruoansulatuselimistö: duodenogastrinen refluksi.

Maksa ja sappi: maksatoiminnan muutokset (kolestaattinen keltaisuus).

Lisätutkimukset: EKG:ssä näkyvä QT-ajan piteneminen.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: ruokahalun väheneminen tai lisääntyminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos: lihaskipu.

Hermosto: koordinaatiokyvyn muuttuminen, ekstrapyramidaalihäiriöt, tuntoharhat, psykomotorisen aktiivisuuden muutokset.

Psyykkiset häiriöt: masennus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: keuhkoputkien limanerityksen väheneminen.

Iho ja ihonalainen kudos: hiustenlähtö, allerginen ihotulehdus, liikkahikoilu, valoherkkyysreaktiot.

Verisuonisto: hypotensio.

Haittavaikutusten esiintymistiheyttä voidaan harventaa ja vaikeusastetta lievittää sovittamalla vuorokausiannos yksilöllisesti.

Haittavaikutusten ilmenemisriski on suurentunut yli 65-vuotiailla, koska heillä voi olla muita sairaustiloja tai he saattavat käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä.

Mahdollisesti ilmenevät haittavaikutukset on ilmoitettava lääketurvajärjestelmän kautta ja hoito on tarvittaessa lopetettava.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Doksyylamiinin yliannostus on harvoin henkeä uhkaava. Tila korjaantuu yleensä 24–48 tunnissa.

Yleissääntönä on otettava huomioon moninkertaisen myrkytyksen (eli useiden lääkkeiden nauttiminen kerralla) mahdollisuus.

Yliannostuksen oireet ovat uneliaisuus, keskushermoston stimulaatio tai lamaantuminen, antikolinergiset vaikutukset (mustuaisten laajeneminen, kuume, suun kuivuminen, suolentoiminnan hidastuminen), kuumat aallot, takykardia, hypertensio, pahoinvointi, oksentelu, levottomuus, kävelyn muuttuminen, heitehuimaus, ärtyneisyys, sedaatio, rytmihäiriöt, sekavuus ja aistiharhat. Potilailla voi ilmetä deliriumia, psykoosi, hypotensiota, kouristuskohtauksia, hengitysvajausta, tajunnanmenetys, kooma ja kuolema.

Vaikea komplikaatio voi olla rabdomyolyysi, joka johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Potilaan tila on arvioitava systemaattisesti kreatiiniinikinaasimäärityksen (CK) avulla. Näitä vakavia haittavaikutuksia ei ole kuvattu hoitoannoksilla. Rabdomyolyysin ilmenemiseen liitetty annos on 13 mg/kg ja kuolemaan 25 mg/kg; nämä annokset ovat lähes 100 kertaa hoitoannosta suurempia. Ennuste riippuu taustalla olevasta lääketoksisuudesta, joka voi myötävaikuttaa vakavan rabdomyolyysin yhteydessä ilmoitettuun noin 5 prosentin kuolleisuuteen. Useimmat tapaukset ovat kuitenkin lieviä. Jos muita peruskomplikaatioita ei ole, akuutti munuaisvaurio rabdomyolyysissa on korjaantuva ja ennuste on erinomainen, vaikka tervehtyminen voikin olla hidasta.

Antihistamiinin yliannokseen ei ole erityistä vastalääkettä, joten hoito on luonteeltaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa, ja siihen voivat kuulua mm.

- oksennuttaminen
- mahahuuhtelu (pumppaus)
- hypotension hoito vasopressoreilla (esim. noradrenaliinilla tai fenyyliiefriinillä). Adrenaliinia ei saa kuitenkaan käyttää, koska se voi alentaa valtimopainetta entisestään.

Hemodialyysin, hemofiltration tai peritoneaalidialyysin käyttöä doksylamiinin yliannostuksessa ei ole tutkittu. Näiden toimenpiteiden hyöty voi kuitenkin olla vähäinen doksylamiinin laajan jakautumisen vuoksi. Silloin kun moninkertaisen myrkytyksen mahdollisuutta ei voida poissulkea, hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi saattaisivat olla suositeltavia. Diureesin voimistaminen on tehokas vain jossain määrin.

Rabdomyolyysi on havaittava ja hoidettava varhain munuaisvaurion minimoimiseksi. Doksylamiinin yliannostuksen aiheuttamaa rabdomyolyysiä hoidetaan aggressiivisen nestehoidon ja virtsan alkaloinnin avulla. Aikuisten hoidossa oleellista on aggressiivinen nesteytys laskimoon annettavilla kristalloideilla, kuten 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai Ringerin laktaatilla nopeudella 300–500 ml/h. Näiden aineiden tehokkuudessa ei toistaiseksi ole arveltu olevan eroa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset antihistamiinit, aminoalkyylietterit, doksylamiini, ATC-koodi: R06AA09

Vaikutusmekanismi:

Doksylamiini on etanoliamiinista johdettu antihistamiini, jolla on kilpaileva, reversiibeli ja epäspesifinen antagonistinen vaikutus H₁-histamiinireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Doksylamiinilla on vahva nukahtamista edistävä ja rauhoittava vaikutus sekä antiemeettinen ja antikolinerginen vaikutus. Se pystyy läpäisemään veri-aivoesteeseen, ja se vaikuttaa keskushermoston H₁-reseptoreihin, mistä seuraa sedatiivinen vaikutus. Sedatiivinen vaikutus voi perustua myös muskariini- ja serotonergisten reseptoreiden antagonismiin.

Kliininen teho ja turvallisuus:

Doksylamiini vähentää tehokkaasti unen latenssia ja syventää unta ja sen kestoa.

Nukahtamista edistävä vaikutus saavutetaan 30 minuutissa, ja se on enimmillään 1–3 tunnin kuluttua annosta, mikä vastaa aikaa, joka kuluu enimmäispitoisuuden saavuttamiseen plasmassa. Doksylamiinin haittatapahtumaprofiili johtuu pääasiassa sen farmakologiasta (yhdistelmä antikolinergistä ja histaminergistä) ja farmakokinetiikasta. Kun doksylamiini otetaan nukkumaan mentäessä, päivällä voi ilmetä residuaalista sedaatiota doksylamiinin puoliintumisajan vuoksi. Unettomuuden vaikeusastetta ja seuraavan päivän suorituskykyä ei ole tutkittu riittävästi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Doksylamiini on hyvin liukoinen, ja *in vitro* -tutkimukset Caco-2-soluilla viittaavat suureen läpäisevyyteen. Suun kautta annon jälkeen huippupitoisuus saavutetaan (t_{max}) 2–3 tunnissa.

Biologista hyötyosuutta koskeneessa tutkimuksessa Dormix 25 mg kalvopäällysteisten tablettien anto tyhjään mahaan tai ruoan kanssa terveille tutkittaville tuotti seuraavat farmakokineettiset tulokset:

Parametri	Ruoan kanssa		Tyhjään mahaan	
	Keskiarvo	CV (%)	Keskiarvo	CV (%)
C_{max} (ng/ml)	120,99	15,0	118,21	19,2
t_{max}^* (tunteja)	2,50	41,7	2,00	27,7
AUC_t (ng·h/ml)	1 712,20	26,7	1 746,97	31,6
AUC_{∞} (ng·h/ml)	1 798,14	29,6	1 830,05	33,6
$AUC_{t/\infty}$ (%)	95,84	3,2	95,91	2,2
K_{el} (tunteja ⁻¹)	0,0544	22,3	0,0553	24,4
$K^{1/2}_{el}$ (tunteja)	13,49	28,1	13,11	19,5

* t_{max} -arvolle esitetty mediaani perustuu ei-parametriseen tilastolliseen analyysiin.

Jakautuminen:

Doksylamiini jakautuu yleensä nopeasti. Muihin antihistamiineihin verrattuna se sitoutuu plasman proteiineihin vähäisessä määrin (24 % ihmisen albumiiniin). Doksylamiini läpäisee veri-aivoesteen.

Biotransformaatio:

Doksylamiinin metaboliaa ei ole tutkittu perusteellisesti, eikä metaboliaan osallistuvia entsyymejä ole tunnistettu. Tärkeimmät metaboliareitit ovat N-demetylaatio, N-oksidaatio, hydroksylaatio, N-asetylaatio, N-desalkylaatio ja eetterin pilkkoutuminen. Doksylamiini on fenobarbitaali-tyyppinen sytokromi P450:n indusioija hiirellä, mutta vielä ei tiedetä varmasti, voiko doksylamiini indusoida entsyymejä myös ihmisellä.

Eliminaatio:

Doksylamiinivetetyksinaatin eliminaation puoliintumisaika on terveillä nuorilla aikuisilla noin 10–13 tuntia ja iäkkäillä noin 12–16 tuntia. Se eliminoituu pääasiassa virtsaan muuttumattomana doksylamiinina (noin 60 %) ja nordoksylamiinina ja dinordoksylamiinina.

Saatavilla ei ole tietoja doksylamiinin farmakokinetiikasta potilailla, joiden munuaisten ja maksan toiminta on heikentynyt. Altistus lääkeaineelle on kuitenkin oletettavasti suurentunut.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuutta, kroonista toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat tutkimukset osoittavat, että suun kautta annettu doksylamiini aiheuttaa jyrksijöille maksavaurioita. Doksylamiini on maksan sytokromi P450:n vahva (fenobarbitaali-tyyppinen) indusioija hiirellä, vaikka näyttää induktiovaikutuksesta ihmisellä ei ole. Toistuvan altistuksen tutkimuksissa koiralla painonnousu väheni ja lisäksi ilmeni mydriaasia ja vapinaa.

Doksylamiini aiheutti karsinogeenisuustutkimuksissa (104 viikkoa) maksakasvaimia hiirelle ja rotalle sekä kilpirauhaskasvaimia hiirelle. Eläinten kilpirauhaskasvainten kehittyminen johtuu todennäköisimmin CYP450-entsyymien induktiosta ja tyroksiinin glukuronidaatiosta, joiden seurauksena seerumin tyroksiinipitoisuus pieneni ja kilpirauhasta stimuloivien hormonien pitoisuus suureni. Tätä mekanismia ei pidetä ihmiselle merkityksellisenä. Edellä kuvatuista tutkimuksista ei ole olemassa systeemistä altistusta kuvaavia tietoja.

Hiiritutkimukset osoittavat, että doksylamiini läpäisee istukan: sitä mitataan alkioissa pitoisuuksina, jotka ylittävät pitoisuudet tiineiden naaraiden plasmassa. Ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen riskiin ihmiselle genotoksisuustutkimusten löydösten perusteella. Vaikutuksia rotan hedelmällisyyteen ei ole havaittu edes kliiniseen hoitoon suositeltuja suuremmilla annoksilla. Peri- ja postnataalista kehitystä koskevia tietoja ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ytimen apuaineet:

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E341)
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (perunatärkkelys)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
Magnesiumstearaatti (E572)

Päällysteen apuaineet

12,5 mg tabletti

Hypromelloosi (E464)
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Makrogoli(40)stearaatti tyyppi I (E431)
Propyleeniglykoli (E1520)
Titaanidioksidi (E171)
Kokkeniilipunainen A (E124)
Makrogoli 400
Makrogoli 6000

25 mg tabletti

Hypromelloosi (E464)
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Makrogoli(40)stearaatti tyyppi I (E431)
Propyleeniglykoli (E1520)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Dormix 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin, joista kussakin on 7 tai 14 tablettia.

Dormix 25 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin, joista kussakin on 7 tai 14 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Dormix 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 31481
Dormix 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 31482

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. elokuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. marraskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dormix 12,5 mg filmdragerade tabletter
Dormix 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller antingen 12,5 mg eller 25 mg doxylaminvätesuccinat.

Hjälpämne med känd effekt:

Dormix 12,5 mg filmdragerad tablett:

Koschenillrött A (E124) 0,02 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad (tablett)

12,5 mg tablett: Långaktig, rosa tablett.

25 mg tablett: Långaktig, vit tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kortvarig, symptomatisk behandling av periodisk sömnlöshet hos vuxna över 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (över 18 år)

Oralt.

Den rekommenderade dosen är 12,5–25 mg (1–2 x 12,5 mg tablett eller 1 x 25 mg tablett) 30 minuter före läggdags.

Om det under dagen förekommer sömnhjälp, rekommenderas en minskning av dosen från 25 mg till 12,5 mg eller ett tidigare intag av dosen minst 8 timmar före uppvaknandet. Den maximala dygnsdosen på 25 mg (2 x 12,5 mg tablett eller 1 x 25 mg tablett) får inte överskridas.

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Vanligtvis kan behandlingen vara från ett par dagar till en vecka.

Detta läkemedel får endast användas i över 7 dagar om läkaren anser det motiverat.

Pediatrik population

Dormix rekommenderas inte för behandling av barn och/eller unga under 18 år. Säkerheten av doxylamin och dess effekt som sömnhjälp hos denna åldersgrupp har inte säkerställts.

Äldre patienter

Patienter över 65 år har mer sannolikt andra sjukdomar, som eventuellt kräver minskning av läkemedelsdosen, än andra patienter (se avsnitt 4.4). Den rekommenderade startdosen är 12,5 mg (1 x 12,5 mg tablett) 30 minuter före läggdags. Dosen kan höjas till 25 mg (2 x 12,5 mg tablett eller 1 x 25 mg tablett) om startdosen inte lindrar sömnlösheten. Om biverkningar uppträder, är dygnsdosen 12,5 mg (1 x 12,5 mg tablett). Behandlingens effekter ska utvärderas kontinuerligt.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Det finns inga tillgängliga data om patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Risken för biverkningar orsakade av doxylamin kan vara förhöjd hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion, eftersom doxylamin och dess metaboliter ansamlas i kroppen. Doxylamin är kontraindicerat hos patienter med svårt försvagad njur- eller leverfunktion samt njursjukdom i slutstadiet. Dess användning ska undvikas hos patienter med måttligt försvagad njur- eller leverfunktion. En minskning av dygnsdosen till en maximal mängd på 12,5 mg rekommenderas, om patientens njur- eller leverfunktion är lindrigt försvagad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Administreringsätt

Oralt.

Tabletterna ska intas 30 minuter före läggdags med en tillräcklig mängd vätska (helst vatten). Dormix kan antingen tas före måltid eller därefter, eftersom föda inte påverkar biotillgängligheten av doxylamin (se avsnitt 5.2).

Dormix får inte intas med alkoholhaltiga drycker (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra antihistaminer. Risken för korsreaktioner som uppträder med andra antihistaminer ska beaktas, så H₁-antihistaminer får inte användas hos en patient som utvecklat en överkänslighet mot någon förening i denna läkemedelsgrupp.
- Astma
- Långvarig bronkit
- Lungemfysem
- Glaukom
- Prostatahypertrofi
- Obstruktivt peptiskt sår
- Förträngning av pylorus och tolvfingertarmen
- Blåshalsförträngning
- Svårt försvagad njur- eller leverfunktion
- Samtidig användning med hämmare av monoaminoxidas (MAO)
- Samtidig användning med starka hämmare av CYP450-isoenzymer. Dessa är SSRI-läkemedel (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin), makrolidantibiotika (klaritromycin, erytromycin,

telitromycin), antiarytmika (amiodaron), antivirala proteashämmare (indinavir, ritonavir, telaprevir) och azolantimykotika (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol) terbinafin, kinidin, nefazodon, bupropion och gemfibrozil.

- Dormix får inte användas under amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Dormix i över 7 dagar rekommenderas inte, om inte läkaren anser det motiverat.

Om patienten lider av sömnhet under dagen, lönar det sig att minska på dosen (se avsnitt 4.2) eller att försäkra att det blir minst 8 timmar mellan uppvaknandet och läkemedelsintaget.

Försvagad lever- eller njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om patientens njur- eller leverfunktion är lindrigt eller måttligt försvagad.

Krampanfall

Försiktighet rekommenderas om patienten har epilepsi, eftersom antihistaminer ibland kan orsaka hyperreaktivitet, även med terapeutiska doser, och kan därmed sänka kramptröskeln.

Hjärtsjukdomar

Hjärtsviktspatienter ska behandlas försiktigt. Särskild försiktighet måste iaktas med patienter som lider av artärhypertension, eftersom antihistaminer kan höja blodtrycket. Försiktighet rekommenderas också om patientens QT-tid är förlängd. Även om denna effekt inte iakttagits med doxylamin, kan andra antihistaminer förlänga QT-tiden.

Hörseln

Doxylamin kan dölja toxiska effekter av vissa läkemedel (bl.a. parenterala aminoglykosider, karboplatin, cisplatin, klorokin och erytromycin) som riktar sig mot öronen. Hörseln ska därför kontrolleras regelbundet.

Uttorkning

H₁-antihistaminer kan förvärra symptom på uttorkning och värmeslag, vilket beror på den minskade svettningen som orsakas av läkemedlets antikolinerga effekter.

Samtidig behandling med andra läkemedel som orsakar CNS-depression

Alkoholintag under behandlingen ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Doxylamin kan orsaka additiva effekter i det centrala nervsystemet när det tas tillsammans med alkohol, sömnmedel, sedativa eller andra läkemedel som orsakar CNS-depression. Dessutom kan den antikolinerga effekten av antihistaminer förstärkas om läkemedlet används samtidigt med antikolinerga eller tricykliska antidepressiva läkemedel (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter

Försiktighet ska iaktas om patienten är över 65 år gammal, eftersom detta läkemedel är mer benäget att orsaka biverkningar hos dem än hos yngre patienter. Behandlingens effekter ska utvärderas kontinuerligt (se avsnitt 4.2).

Den antikolinerga effekten av doxylaminvätesuccinat uppträder vanligtvis som muntorrhet, förstoppning, urinretention och dimsyn. Även sömnhet under dagen och vertigo kan öka. Hos äldre patienter har man även iakttagit en förhöjd risk för fallande (se avsnitt 4.8).

Antihistaminer har ofta en antikolinerg effekt, som äldre patienter är särskilt känsliga mot. Därför ska man iaktta försiktighet under antihistaminbehandling eller avstå från det helt och hållet om patienten redan från tidigare har ett sjukdomstillstånd som sannolikt förvärras av den antikolinerga effekten. Dessa är bl.a. urinretention eller blockage i urinvägarna; trångvinkelglaukom, obehandlat högt ögontryck eller obehandlad primär öppenvinkelglaukom och tarmvred.

Andra tillstånd som kräver försiktighet

- hypokalemi eller andra elektrolytförändringar
- urinretention.

Grapefruktjuice

Det är okänt om grapefruktjuice hämmar metabolismen av doxylamin. Patienten uppmanas att undvika grapefruktjuice under användningen av doxylamin.

Effekterna av doxylamin på farmakokinetiken av andra läkemedel

Man vet mycket lite om den eventuella hämmande effekten av doxylamin på metabolismen av andra läkemedel. Därför ska läkemedel med lågt terapeutiskt index inte användas tillsammans med doxylamin, eftersom exponeringen för dessa läkemedel kan öka (se avsnitt 4.5).

Tolerans

Upprepad användning av sömnmedel och sedativa läkemedel kan leda till minskad effekt (tolerans). Denna effekt har inte konstaterats under användning av doxylamin.

Anterograd minnesförlust

Sömnmedel kan orsaka anterograd minnesförlust, speciellt under de första timmarna efter läkemedelsintaget. Denna effekt har inte konstaterats under användning av doxylamin. Risken ökar med ökad dos, men risken kan minskas med tillräckligt lång och oavbruten sömn (7–8 timmar).

Hjälpämnesvarningar:

Dormix 12,5 mg tablettarna innehåller färgämnet koschenillrött A (E124), som kan ge allergiska reaktioner. Det kan orsaka astma, speciellt hos patienter som är allergiska mot acetylsalicylsyra.

Natrium

Dormix 12,5 mg och 25 mg tablettarna innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfria".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Under doxylaminbehandling ska man undvika användning av alkohol, eftersom alkohol kan förstärka effekterna av doxylamin på ett oförväntat sätt.

Adrenalin får inte användas för behandling av hypotension hos patienter som använder doxylamin, eftersom adrenalin i denna situation kan sänka blodtrycket ytterligare. Däremot kan noradrenalin användas för behandling av svår chock (se avsnitt 4.9).

Eftersom de flesta antihistaminerna kan förlänga QT-tiden (även om denna effekt inte iakttagits med doxylamin) ska man undvika samtidig administrering av andra läkemedel som förlänger QT-tiden (t.ex. antiarytmika, vissa antibiotika, vissa malarialäkemedel, vissa antihistaminer, vissa läkemedel som minskar lipidvärden och vissa neuroleptika).

Samtidig administrering av cytokrom P450-hämmare (t.ex. azolderivat eller makrolider) eller läkemedel som orsakar elektrolytförändringar (såsom hypokalemi eller hypomagnesemi [t.ex. vissa diuretika]) ska undvikas.

Antihistaminer kan ha additiva effekter både med alkohol och med andra medel som dämpar funktionen av det centrala nervsystemet (t.ex. barbiturater, sömnmedel, sedativa läkemedel, ångestlindrande läkemedel, opioidliknande smärtmedel, antipsykotika, prokarbazin).

Antihypertensiva läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet, såsom guanabenz, klonidin och alfametyldopa, kan förstärka den sedativa effekten när de används tillsammans med antihistaminer.

Samtidig administrering av doxylamin och andra antikolinerga läkemedel (antidepressiva, parkinsonmedel, MAO-hämmare, neuroleptika, antispasmodiska atropinmedel, disopyramid) kan förstärka de antikolinerga effekterna.

Samtidig administrering av doxylamin med följande preparat ska utvärderas noga: antihistaminer som appliceras på huden (såsom difenhydraminkräms, difenhydraminsalva, difenhydraminspray), antispasmodiska läkemedel (t.ex. atropin, belladonnaalkaloider) och skopolamin.

Farmakokinetiska interaktioner

Inverkan av andra läkemedel på farmakokinetiken av doxylamin

Enzymer som påverkar metabolismen av doxylamin är inte kända. Starka hämmare av CYP450-isoenzymer ska alltså inte användas tillsammans med doxylamin på grund av risken för ökad doxylaminexponering och därmed en ökad risk för biverkningar och sedation under dagen. Sådana läkemedel är SSRI-läkemedel (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin), makrolidantibiotika (klaritromycin, erytromycin, telitromycin), antiarytmika (amiodaron), antivirala proteashämmare (indinavir, ritonavir, telaprevir) och azolantimykotika (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol), bupropion och gemfibrozil (se avsnitt 4.3).

Inverkan av doxylamin på farmakokinetiken av andra läkemedel

Man vet lite om den eventuella hämmande effekten av doxylamin på metabolismen av andra läkemedel. Därför får läkemedel med lågt terapeutiskt index inte användas tillsammans med doxylamin, eftersom exponeringen för dessa läkemedel kan öka.

Interaktioner mellan läkemedlet och mat

I en studie som utredde biotillgängligheten konstaterades den vara oförändrad när läkemedlet administrerades antingen på tom mage eller med mat till friska försökspersoner.

Interaktioner i diagnostiska studier

Doxylamin kan störa allergentester för huden. Det rekommenderas att denna medicinering avbryts för tre dagar före dessa tester.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I epidemiologiska studier påvisades inga teratogena effekter hos människan med läkemedel som innehöll doxylamin. Det finns inte tillräckligt med erfarenhet av användning av doxylamin under den andra och tredje graviditetstrimestern. Farmakologiska effekter som riktar sig mot fostret är möjliga. Tillräcklig icke-klinisk information om reproduktionstoxicitet saknas (se avsnitt 5.3).

Användning av Dormix under graviditet bör helst undvikas.

Amning

Fysikalisk-kemisk information tyder på att doxylaminvätesuccinat utsöndras i människans bröstmjölk. Eftersom en nyfödd kan vara mer känslig mot effekterna av antihistaminer, paradoxal irritabilitet och upphetsning, kan behandlingen utgöra en risk för ett ammande barn. Därför ska doxylamin inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Ingen information finns tillgänglig om doxylaminets eventuella effekter på människans fertilitet. I djurförsök har inga effekter på fertiliteten påvisats, inte ens med behandlingsdoser som var högre än de rekommenderade doserna (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dormix har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom Dormix orsakar sömnhet, kan det försvaga koncentrations- och reaktionsförmågan. Därför rekommenderas det att bilkörning och användning av maskiner undviks under denna medicinering, åtminstone under de första dagarna av behandlingen, tills det framgår om läkemedelsdosen eller dosintervallet påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna av doxylamin är oftast milda och övergående, och de uppträder oftast under de första behandlingsdagarna.

De vanligaste biverkningarna är sömnhet och antikolinerga effekter: muntorrhet, förstoppning, dimsyn, urinretention, ökad slemutsöndring i luftrören och vertigo.

Förteckning över biverkningar:

Biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av detta läkemedel, enligt frekvens från den vanligaste till den sällsyntaste:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enstaka fall

Mycket vanliga:

Centrala och perifera nervsystemet: sömnhet.

Vanliga:

Magtarmkanalen: muntorrhet, förstoppning.

Ögon: dimsyn.

Öron och balansorgan: svindel (vertigo).

Njurar och gallvägar: urinretention.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: ökad slemutsöndring i luftrören.

Mindre vanliga:

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället: kraftlöshet, perifer svullnad.

Magtarmkanalen: illamående, kräkningar, diarré.

Hud och subkutan vävnad: hudutslag.

Öron och balansorgan: ringningar i öronen.

Blodkärl: ortostatisk hypotension.

Ögon: dubbelseende.

Sällsynta:

Psykiska störningar: rastlöshet (speciellt hos äldre patienter).

Centrala och perifera nervsystemet: tremor, krampanfall.

Blodet och lymfsystemet: hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos.

Övriga biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av detta läkemedel, okänd frekvens:

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället: sjukdomskänsla.

Övriga biverkningar som beskrivits i publicerade kliniska studier av doxylamin:

Vanliga:

Centrala och perifera nervsystemet: svindel, huvudvärk.

Magtarmkanalen: smärta i övre buken.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället: trötthet.

Psykiska störningar: sömnlöshet, rastlöshet.

Mindre vanliga:

Magtarmkanalen: störningar i matsmältningen.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället: avslappnad känsla.

Psykiska störningar: mardrömmar.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: andnöd.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Övriga biverkningar enligt läkemedelsgrupp, som oftast beskrivits hos vissa antihistaminer (ingen specifik koppling till doxylamin):

Hjärtat: arytmier, hjärtklappning.

Magtarmkanalen: duodenogastrisk reflux.

Lever och gallvägar: förändringar i leverfunktion (kolestatisk ikterus).

Ytterligare undersökningar: förlängd QT-tid som syns i EKG.

Metabolism och nutrition: minskad eller ökad aptit.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: muskelsmärta.

Centrala och perifera nervsystemet: förändrad koordinationsförmåga, extrapyramidala störningar, taktill hallucination, förändringar i psykomotorisk aktivitet.

Psykiska störningar: depression.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: minskad slemutsöndring i luftvägarna.

Hud och subkutan vävnad: håravfall, allergisk hudinflammation, hyperhidros, ljuskänslighetsreaktioner.

Blodkärl: hypotension.

Frekvensen av biverkningarna kan minskas och svårighetsgraden lindras genom att anpassa dygnsdosen individuellt.

Risken för biverkningar är förhöjd hos patienter över 65 år, eftersom de kan ha andra sjukdomar eller använda andra läkemedel samtidigt.

Eventuella biverkningar ska rapporteras via systemet för farmakovigilans, och vid behov ska behandlingen avslutas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdosering av doxylamin är sällan livshotande. Tillståndet normaliseras oftast på 24–48 timmar. Som allmän regel ska eventuell multipel förgiftning (intag av flera läkemedel samtidigt) beaktas.

Symptom på en överdosering är sömnhet, stimulering eller dämpning av det centrala nervsystemet, antikolinerga effekter (utvidgade pupiller, feber, muntorrhet, fördröjd tarmfunktion), värmevallningar, takykardi, hypertension, illamående, kräkningar, rastlöshet, förändrad gång, yrsel, irritabilitet,

sedation, arytmier, förvirring och hallucinationer. Delirium, psykos, hypotension, krampanfall, andningsinsufficiens, medvetandeförlust, koma och död kan uppträda hos patienterna.

En svår komplikation kan vara rabdomyolys, som leder till njursvikt. Patientens tillstånd ska utvärderas systematiskt genom bestämning av kreatinkinas (CK). Dessa allvarliga biverkningar har inte beskrivits med terapeutiska doser. Dosen som förknippats med förekomsten av rabdomyolys är 13 mg/kg och med dödsfall 25 mg/kg; dessa doser är nästan 100 gånger högre än den terapeutiska dosen. Prognosen beror på den underliggande toxiciteten av läkemedlet, som kan medverka i den ca 5-procentiga dödligheten som rapporterats i samband med allvarlig rabdomyolys. De flesta fallen är dock lindriga. Om andra baskomplikationer inte finns, är akut njursvikt på grund av rabdomyolys reversibel och prognosen utmärkt, även om tillfrisknandet kan vara långsamt.

Det finns ingen specifik antidot för en överdos av antihistamin. Behandlingen är symptomatisk och stödjande av vitala funktioner, och kan omfatta bl.a.:

- framkallande av kräkning
- magsköljning (pumpning)
- behandling av hypotension med vasopressorer (t.ex. noradrenalin eller fenylefrin). Adrenalin får inte användas, eftersom det kan ytterligare minska på det arteriella trycket.

Användning av hemodialys, hemofiltrering eller peritonealdialys vid överdosering av doxylamin har inte studerats. Nyttan av dessa åtgärder kan ändå vara låg på grund av den omfattande distributionen av doxylamin. När en eventuell multipel förgiftning inte kan uteslutas, kunde hemodialys och peritonealdialys vara att föredra. Förstärkning av diures är endast i viss mån effektivt.

Rabdomyolys ska upptäckas och behandlas tidigt för att minimera njurskada. Rabdomyolys som orsakats av en doxylaminöverdos behandlas med en aggressiv vätskebehandling och alkalisering av urin. Vid behandling av vuxna är aggressiv rehydrering med intravenösa kristalloider väsentligt, såsom 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller Ringers laktatlösning med hastigheten 300–500 ml/h. För tillfället har det inte ansetts finnas skillnader i effekten av dessa medel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihistaminer för systemiskt bruk, aminoalkyletrar, doxylamin, ATC-kod: R06AA09

Verkningsmekanism:

Doxylamin är ett antihistamin som deriverats från etanolamin, med en kompetitiv, reversibel och icke-specifik antagonistisk effekt på H₁-histaminreceptorer.

Farmakodynamiska effekter:

Doxylamin har en stark sömnfrämjande och lugnande effekt, samt en antiemetisk och antikolinerg effekt. Det kan passera blod-hjärnbarriären och det påverkar H₁-receptorerna i det centrala nervsystemet, vilket leder till en sedativ effekt. Den sedativa effekten kan också basera sig på antagonismen av muskarinreceptorer och serotonerga receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet:

Doxylamin minskar effektivt på sömnlätens samt fördjupar sömnen och dess varaktighet.

Den sömnfrämjande effekten uppnås på 30 minuter, och är som störst 1–3 timmar efter intagen dos, vilket motsvarar tiden för att uppnå den maximala plasmakoncentrationen. Biverkningsprofilen för doxylamin beror främst på dess farmakologi (kombination av antikolinerg och histaminerg) och farmakokinetik. När doxylamin intas vid läggdags, kan residual sedation på grund av doxylaminets halveringstid uppträda under dagen. Sömnlöshetens svårighetsgrad och prestationsförmågan under den efterföljande dagen har inte studerats tillräckligt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Doxylamin är vällösligt, och *in vitro*-studier med Caco-2-celler tyder på hög permeabilitet. Efter oral administrering uppnås den maximala koncentrationen (t_{max}) på 2–3 timmar.

I en biotillgänglighetsstudie gav administrering av Dormix 25 mg filmdragerade tabletter på tom mage eller med föda till friska frivilliga följande farmakokinetiska resultat:

Parameter	Med föda		På tom mage	
	Medelvärde	CV (%)	Medelvärde	CV (%)
C_{max} (ng/ml)	120,99	15,0	118,21	19,2
t_{max}^* (timmar)	2,50	41,7	2,00	27,7
AUC_t (ng·h/ml)	1 712,20	26,7	1 746,97	31,6
AUC_{∞} (ng·h/ml)	1 798,14	29,6	1 830,05	33,6
$AUC_{t/\infty}$ (%)	95,84	3,2	95,91	2,2
K_{el} (timmar ⁻¹)	0,0544	22,3	0,0553	24,4
$K^{1/2}_{el}$ (timmar)	13,49	28,1	13,11	19,5

* medianen som presenteras för t_{max} -värdet baseras på icke-parametrisk statistisk analys.

Distribution:

Doxylamin distribueras vanligtvis snabbt. Jämfört med andra antihistaminer binds det i liten utsträckning till plasmans proteiner (24 % till albumin hos människa). Doxylamin penetrerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism:

Metabolismen av doxylamin har inte studerats grundligt, och enzymer som deltar i metabolismen har inte identifierats. De viktigaste metaboliseringsrutterna är N-demetylering, N-oxidation, hydroxylering, N-acetylering, N-desalkylering och eterspjäklning. Doxylamin är en fenobarbitalaktig cytokrom P450-inducerare hos möss, men man vet ännu inte med säkerhet om doxylamin också kan inducera enzymer hos människa.

Eliminering:

Elimineringens halveringstid för doxylaminvätesuccinat är ca 10–13 timmar hos friska unga vuxna och ca 12–16 timmar hos äldre patienter. Det elimineras huvudsakligen i urin som oförändrat doxylamin (ca 60 %) och nordoxylamin och dinordoxylamin.

Inga data är tillgängliga om farmakokinetiken av doxylamin hos patienter, vars njur- och leverfunktion är försvagad. Exponeringen för läkemedlet är dock antagligen förhöjd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende gentoxicitet, kronisk toxicitet, reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Studier avseende toxicitet som orsakas av upprepad administrering visar att oralt administrerat doxylamin orsakar leverskador hos gnagare. Doxylamin är en stark (fenobarbitalaktig) inducerare av levercytokrom P450 hos möss, även om bevis på dess induktionseffekt hos människa saknas. I studier av upprepad administrering som utfördes på hundar minskade viktökning och därtill uppträdde det pupilldilatation och darrning.

I karcinogenitetsstudier (104 veckor) orsakade doxylamin levertumörer hos möss och råttor samt sköldkörteltumörer hos möss. Utvecklingen av sköldkörteltumörer hos djur beror sannolikt på induktionen av CYP450-enzymerna och glukuronideringen av tyroxin, vilka leder till att serumkoncentrationen av tyroxin minskade och koncentrationen av sköldkörtelstimulerande hormoner

ökade. Denna mekanism anses inte vara betydande för människan. Inga data avseende systemisk exponering är tillgängliga från de ovannämnda studierna.

Studier utförda på möss visar att doxylamin penetrerar placentan: det uppmäts hos embryon i koncentrationer som överstiger plasmakoncentrationerna hos dräktiga honor. Icke-klinisk information tyder inte på någon särskild risk för människa baserat på fynd från genotoxicitetsstudier. Effekter på fertiliteten hos råttor har inte iakttagits ens med doser som är högre än de rekommenderade terapeutiska doserna. Information om om peri- och postnatal utveckling saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hjälpämnen i kärnan:

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Natriumstärkelseglykolat (typ A) (potatisstärkelse)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Hjälpämnen i drageringen:

12,5 mg tablett

Hypromellos (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Makrogol(40)stearat typ I (E431)
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Koschenillrött A (E124)
Makrogol 400
Makrogol 6 000

25 mg tablett

Hypromellos (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Makrogol(40)stearat typ I (E431)
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Makrogol 8 000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dormix 12,5 mg filmdragerade tabletter har packats i aluminiumblistenförpackningar, som var och en innehåller 7 eller 14 tabletter.

Dormix 25 mg filmdragerade tabletter har packats i aluminiumblisterförpackningar, som var och en innehåller 7 eller 14 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dormix 12,5 mg filmdragerad tablett: 31481

Dormix 25 mg filmdragerad tablett: 31482

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 augusti 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 2 november 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.11.2020