

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nuperal 10 mg/10 mg capsule cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține:

Doxilamină succinat.....10 mg

Piridoxină clorhidrat10 mg

Excipient cu efect cunoscut: sucroză (79,5 mg per capsulă).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare modificată.

Capsulă de culoare verde, de mărimea 3, care conține două tipuri de granule sferice cu eliberare modificată pentru fiecare componentă activă, una conținând piridoxină clorhidrat și cealaltă doxilamină succinat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nuperal este indicat pentru tratamentul simptomatic al stării de greață și al vărsăturilor în timpul sarcinii la persoane adulte care nu răspund la abordarea terapeutică conservatoare.

Limitări ale utilizării: combinația doxilamină/piridoxină nu a fost studiată în caz de sarcină toxică (hyperemesis gravidarum) (vezi pct. 4.4.).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este:

Dacă stările de greață apar dimineața, trebuie să se administreze 2 capsule la culcare (ziua 1). Dacă această doză controlează simptomele până în ziua următoare, se va continua cu administrarea a două capsule zilnic, la culcare. Cu toate acestea, dacă simptomele persistă în după-amiaza zilei 2, pacienta va continua cu doza obișnuită de două capsule la culcare (ziua 2) și trei capsule în ziua 3 (o capsulă dimineața și două capsule la culcare). Dacă aceste trei capsule nu controlează în mod adecvat simptomele în ziua 3, pacienta poate lua patru capsule începând din ziua 4 (o capsulă dimineața, o capsulă la mijlocul după-amiezii și două capsule la culcare).

Doza zilnică maximă recomandată este de 4 capsule (o capsulă dimineața, o capsulă la mijlocul după-amiezii și două capsule la culcare).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice la pacientele cu insuficiență hepatică.

Nu sunt disponibile date privind diferențele farmacocinetice ale combinației doxilamină succinat cu piridoxină clorhidrat la pacientele cu insuficiență hepatică, dar având în vedere faptul că doxilamina este metabolizată la nivel hepatic, doza trebuie ajustată în funcție de gradul de insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice la pacientele cu insuficiență renală.

Nu sunt disponibile date privind diferențele farmacocinetice ale asocierii combinației doxilamină succinat cu piridoxină clorhidrat la pacientele cu insuficiență renală, dar având în vedere faptul că ar putea exista o acumulare de metaboliti, doza trebuie redusă în funcție de gradul de insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea doxilamină/piridoxină la fete cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele trebuie luate în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, fără a fi mestecate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Reacții de hipersensibilitate la orice antihistaminice derivate de etanolamină.
- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO), având în vedere faptul că efectele Nuperal asupra sistemului nervos central sunt intensificate și prelungite.
- Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimelor CYP450.
- Porfirie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie evaluat dacă tratamentul este adecvat în cazul pacientelor cu următoarele afecțiuni:

- Hipertensiune intraoculară, glaucom cu unghi îngust, obstrucție urinară, disfuncție tiroidiană, tulburări cardiovasculare, hipertensiune arterială, ulcer peptic stenoizat, obstrucție piloro-duodenală și obstrucție a colului vezical. Efectele anticolinergice ale acestui medicament pot agrava aceste afecțiuni.
- Astm bronșic sau alte tulburări respiratorii, cum sunt bronșită cronică și emfizem pulmonar. S-a demonstrat că antihistaminicele reduc volumul secrețiilor bronșice și cresc vâscozitatea acestora, ceea ce face dificilă expectorația bronșică. Acest lucru poate duce la obstrucție respiratorie, care ar putea agrava aceste afecțiuni. Prin urmare, se impun măsuri de precauție la aceste paciente.

- Reacții de fotosensibilitate: deși nu s-a constatat acest lucru în cazul doxilaminei, la unele antihistaminice s-a observat o sensibilitate cutanată crescută la lumina soarelui, cu fotodermatită; prin urmare, expunerea la soare trebuie evitată în timpul tratamentului.
- Medicamente ototoxice: antihistaminicele sedative din clasa etanolaminei, precum doxilamina, pot masca semnele de atenționare ale leziunilor provocate de medicamentele ototoxice, cum ar fi aminoglicozidele antibacteriene, carboplatina, cisplatina, clorochina și eritromicina, printre altele.
- Trebuie acordată atenție la pacientele cu epilepsie, deoarece antihistaminicele au fost asociate ocazional cu reacții paradoxale de hiperexcitabilitate, chiar și la doze terapeutice.
- Din cauza scăderii transpirației ca urmare a efectelor anticolinergice, antihistaminicele pot agrava simptomele de deshidratare și insolajie.
- Trebuie luate măsuri speciale de precauție la pacientele cu sindrom de interval QT prelungit, deoarece unele antihistaminice pot prelungi intervalul QT menționat, chiar dacă acest efect nu a fost observat în mod specific în cazul doxilaminei.
- Hipokaliemie sau alte tulburări electrolitice.
- Se recomandă tratamentul precoce al simptomelor legate de starea de greață matinală, tipică în timpul sarcinii, pentru a preveni progresia către hiperemeza indusă de sarcină. Trebuie luate măsuri de precauție la pacientele cu sarcină toxică, deoarece această combinație nu a fost studiată în aceste cazuri (vezi pct. 4.1).
- Capsulele cu doxilamină succinat și piridoxină clorhidrat cu eliberare modificată pot provoca somnolență, pe baza proprietăților anticolinergice ale doxilaminei succinat, un antihistaminic. Pacientele trebuie să evite să se angajeze în activități care necesită o vigilență mentală completă, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor grele, în timpul utilizării capsulelor cu doxilamină succinat și piridoxină clorhidrat cu eliberare modificată, până când medicul le permite acest lucru.
- Nuperal nu se recomandă la femei care utilizează concomitent substanțe deprimante ale sistemului nervos central (SNC), inclusiv alcool etilic. Utilizarea concomitentă poate determina somnolență crescută, ceea ce poate duce la căderi sau accidente (vezi pct. 4.5)
- Riscul de abuz și dependență de substanțe este scăzut în cazul doxilaminei. Apariția semnelor sugestive de abuz sau dependență trebuie monitorizată atent, în special la pacientele cu antecedente de abuz de substanțe.
- Trebuie evaluat dacă tratamentul este adecvat în cazul pacientelor cu următoarele afecțiuni: se recomandă tratamentul precoce al simptomelor asociate stărilor de greață matinală, tipice în timpul sarcinii, pentru a preveni progresia către hiperemeza indusă de sarcină. Trebuie luate măsuri de precauție în cazul pacientelor cu sarcină toxică, deoarece această combinație nu a fost studiată în aceste cazuri (vezi pct. 4.1).
- Nuperal conține piridoxină clorhidrat, un analog de vitamină B6, prin urmare trebuie evaluat aportul suplimentar din dietă sau din suplimente cu vitamina B6.

Interferență cu testele alergice cutanate

Medicamentele antihistaminice pot suprima răspunsul cutanat histaminic la extracte alergice și administrarea acestora trebuie oprită cu câteva zile înaintea efectuării unui test cutanat.

Atenționări cu privire la excipienți

Acest medicament conține sucroză. Pacientele cu intoleranță ereditară la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență de sucrază-izomaltază nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Nuperal.

Pentru antihistaminice din clasa etanolaminei sunt cunoscute interacțiuni cu următoarele medicamente:

- Medicamente anticolinergice (antidepresive triciclice, IMAO, neuroleptice): pot mări toxicitatea, ca urmare a efectelor anticolinergice aditive.
- Sedative (barbiturice, benzodiazepine, medicamente antipsihotice, analgezice opioide): pot mări acțiunea hipnotică.
- Medicamente antihipertensive cu efect sedativ asupra SNC (în special alfa-metildopa), deoarece acestea pot mări efectul sedativ, atunci când sunt administrate împreună cu antihistaminice.
- Alcool etilic: în unele studii a fost raportată o toxicitate crescută, cu alterarea capacității intelectuale și psihomotorii. Mecanismul nu a fost stabilit.
- Nu se recomandă utilizarea concomitentă a oxibatului de sodiu cu doxilamină, din cauza efectului deprimant central important al acestuia.
- Medicamente ototoxice: antihistaminicele sedative din clasa etanolaminei, precum doxilamina, pot masca semnele de atenționare ale leziunilor provocate de medicamentele ototoxice, cum ar fi aminoglicozidele antibacteriene.
- Medicamente cu efect de fotosensibilizare: administrarea concomitentă a antihistaminicelor cu alte medicamente fotosensibilizante, cum sunt, printre altele, amiodaronă, chinidină, imipramină, doxepină, amitriptilină, griseofulvină, clorfeniramină, piroxicam, furosemid, captopril, poate provoca efecte fotosensibilizante aditive.
- Având în vedere faptul că mai mulți agenți antihistaminici pot prelungi intervalul QT, deși acest efect nu a fost observat în cazul doxilaminei, trebuie evitată administrarea concomitentă a medicamentelor care prelungesc acest interval (de exemplu, medicamente antiaritmice, anumite antibiotice, anumite medicamente pentru tratamentul malariei, anumite medicamente antihistaminice, anumite medicamente antilipidemice sau anumite medicamente neuroleptice).
- Trebuie evitată administrarea concomitentă a inhibitorilor citocromului P-450 (de exemplu, derivați azolici sau macrolide).
- Trebuie evitată administrarea concomitentă a medicamentelor care provoacă tulburări electrolitice, cum sunt hipokaliemie sau hipomagnezemie (de exemplu, unele diuretice).

Sunt cunoscute interacțiunile piridoxinei cu următoarele medicamente:

- Scade efectul levodopa, deși acest lucru nu se produce dacă se administrează concomitent cu un inhibitor al dopa-decarboxilazei.
- A fost descrisă o scădere a concentrațiilor plasmatice ale unor antiepileptice, cum ar fi fenobarbital și fenitoină.
- Unele medicamente, cum sunt hidroxizina, izoniazida sau penicilamina, pot interfera cu piridoxina și pot crește necesarul de vitamina B6.

Efectele anticolinergice ale doxilaminei, una dintre substanțele active ale acestui medicament, pot duce la rezultate fals negative ale testelor de hipersensibilitate cutanată efectuate cu extracte antigenice. Se recomandă întreruperea tratamentului cu câteva zile înainte de începerea testului.

A fost studiat efectul alimentelor asupra biodisponibilității doxilaminei și piridoxinei. Parametrii ASC și C_{max} în cazul doxilaminei demonstrează absența efectului alimentelor asupra biodisponibilității acesteia; se observă doar o întârziere a T_{max} . Atunci când capsulele sunt administrate împreună cu alimente, întârzierea acțiunii poate fi prelungită.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nuperal este destinat administrării la femei gravide. Studiile epidemiologice și meta-analizele indică faptul că doxilamina succinat și piridoxina clorhidrat nu prezintă toxicitate malformativă.

Din cauza proprietăților anticolinergice și sedative ale doxilaminei succinat (vezi pct. 5.1), trebuie luate măsuri de precauție la nou-născuții ale căror mame au primit tratament până la naștere.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția doxilaminei succinat în laptele uman. Deoarece nou-născuții pot fi mai sensibili la efectele antihistaminicelor și la iritabilitate și excitație paradoxală, nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Administrarea Nuperal nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Un studiu cu doxilamină efectuat la șobolan nu a demonstrat reacții adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nuperal are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Acest medicament poate provoca somnolență și vedere încețoșată, în special în primele zile de tratament. Prin urmare, pacienții trebuie să evite activitățile care necesită vigilență mentală completă, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor grele.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse asociate cu administrarea combinației de doxilamină/piridoxină sunt comparabile celor care apar în cazul tratamentului cu antihistaminice sedative cu singură substanță activă utilizate în monoterapie.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Cele mai frecvente reacții adverse includ somnolență și efecte anticolinergice (1% - 9%) cum sunt xerostomie, constipație, retenție urinară, secreții bronșice crescute și vedere încețoșată.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Lista următoare a reacțiilor adverse se bazează pe experiența după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, organe și sisteme și se utilizează următoarele convenții pentru frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$, incluzând raportări izolate)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
--	-----------------	-----------

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	somnolență	Frecvente
	stare confuzională	Mai puțin frecvente
	tremor, convulsii, agitație	Rare
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	xerostomie, constipație	Frecvente
	greață, vărsături, diaree	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări oculare</i>	vedere încețoșată	Frecvente
	diplopie, glaucom	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	retenție urinară	Frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	hipersecreție bronșică	Frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	astenie, edem periferic	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>	hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	tinitus	Mai puțin frecvente
	vertij	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	erupție cutanată tranzitorie, reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	anemie hemolitică	Rare
<i>Tulburări cardiace</i>	tahicardie	Cu frecvență necunoscută
<i>Reacții respiratorii</i>	dispnee	Cu frecvență necunoscută

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Manifestările de supradozaj au fost descrise pentru intervalul de doze cuprins între 250 – 1000 mg/zi pentru doxilamină.

Simptomele de supradozaj cu antihistaminice includ excitație cu agitație, halucinații, ataxie, pierdere a coordonării și convulsii. Ultimele apar intermitent. Simptomele prodromale pot include tremor și mișcări atetozice. Pupile fixe și dilatate, înroșire a tegumentului (la nivelul feței) și hiperemie sunt semnele care se aseamănă cel mai frecvent cu intoxicația cu atropină. Faza terminală este asociată cu comă, care este agravată de colapsul cardiocirculator. Decesul poate apărea într-un interval cuprins între 2 și 98 ore. Uneori, deprimarea sistemului nervos central și coma pot preceda o fază de excitație și convulsii.

În cazurile de supradozaj cu doxilamină a fost raportată și rabdomioliză.

Având în vedere faptul că Nuperal este disponibil într-o formă farmaceutică cu eliberare întârziată, este posibil ca semnele și simptomele intoxicației să nu fie evidente imediat.

Piridoxina este asociată cu efecte adverse numai după administrarea de lungă durată a unor doze mari. La pacienții cărora li s-au administrat doze mari de piridoxină (2 până la 6 g pe zi) pe o perioadă cuprinsă între 2 și 40 de luni a fost descrisă neuropatie severă.

Tratamentul implică lavaj gastric, emetice, antidot universal, stimulente respiratorii, agenți colinergici parenterali, cum este betanecol, dacă este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihistaminice pentru uz sistemic, codul ATC: R06AA59

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Doxilamina este un derivat al etanolaminei, un antihistaminic de primă generație care blochează în mod competitiv, reversibil și nespecific receptorii H₁. Este, de asemenea, un antagonist nespecific care poate bloca alți receptori, cum ar fi receptorii muscarinici centrali sau periferici.

Acțiunea antiemetică a doxilaminei este asociată și cu blocarea receptorilor colinergici centrali și H₁, deși mecanismul de acțiune nu este cunoscut.

Piridoxina este un factor vitaminic solubil în apă (vitamina B6), a cărui formă activă este piridoxal 5'-fosfatul. Acționează ca un cofactor enzimatic în numeroase reacții biochimice implicate în descompunerea digestivă a proteinelor și aminoacizilor și, într-o măsură mai mică, a lipidelor și carbohidraților. Piridoxina este implicată și în metabolismul acizilor grași nesaturați (conversia acidului linoleic în acid arahidonic). Este o coenzimă pentru transaminaze și decarboxilaze și permite conversia triptofanului în acid nicotinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Experiența clinică în cazul combinației doxilamină cu piridoxină a fost raportată pe larg în literatura de specialitate. Mai multe studii în regim dublu-orb, controlate cu placebo, precum și studii deschise demonstrează eficacitatea și siguranța acestei combinații în tratamentul simptomatic al stărilor de greață și a vărsăturilor în timpul sarcinii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Substanțele active sunt încorporate în microgranule acoperite cu o membrană de dializă care eliberează substanțele active după o anumită perioadă de timp. Prin urmare, debutul efectelor farmacologice este întârziat, iar C_{max} este atinsă la aproximativ 6-7 ore după ingestia în condiții de repaus alimentar pentru doxilamină și la aproximativ 4 ore pentru piridoxină.

Absorbție

Doxilamina este absorbită pe tot parcursul tractului gastro-intestinal. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 6-7 ore după administrarea orală în condiții de repaus alimentar, iar activitatea terapeutică se prelungește pe o perioadă de 4-6 ore.

Piridoxina se absoarbe rapid în tractul gastro-intestinal, în principal în jejun. Absorbția nu variază în funcție de vârstă, dar este afectată la pacienții care consumă alcool etilic.

Un studiu efectuat cu privire la efectul alimentelor a evidențiat faptul că debutul acțiunii Nuperal poate fi întârziat, iar absorbția sa poate fi, de asemenea, redusă atunci când capsulele sunt administrate împreună cu alimentele.

Distributie

Distribuția generală a doxilaminei are loc rapid. Legarea acesteia de proteinele plasmatică este scăzută, în comparație cu alte antihistaminice, legarea de albumina umană fiind de 24%. Doxilamina poate traversa bariera hematoencefalică.

Principalul metabolit activ al piridoxinei (piridoxal 5-fosfat) este eliberat în sânge, unde se leagă puternic de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Doxilamina este metabolizată la nivel hepatic prin N-dealchilare în principalii săi metaboliți, N-desmetildoxilamină și N,N-didesmetildoxilamină, care sunt excretați la nivel renal.

Piridoxina este metabolizată în principal la nivel hepatic prin fosforilare.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al doxilaminei este de aproximativ 10 ore. Principalii săi metaboliți (N-desmetildoxilamina și N,N-didesmetildoxilamina) sunt excretați în urină.

Timpul de înjumătățire prin eliminare pentru piridoxină, administrată în doză de 20 mg în condiții de repaus alimentar, este de 1,90 ore, în timp ce pentru principalii săi metaboliți este de 454,71 ore pentru piridoxal-5-fosfat și 118,56 ore pentru piridoxal. În ceea ce privește concentrațiile plasmatică relative, nu se atinge o stare de echilibru în timpul celor 6-8 săptămâni în care starea de greață și vărsăturile sunt prezente, în general, în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se administrează doze de încărcare de vitamina B6. Metabolitul principal al piridoxinei, acidul 4-piridoxic, este inactiv și este excretat în urină.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Un studiu a examinat efectele farmacocinetice ale doxilaminei la 12 femei voluntare sănătoase la care s-a administrat oral o doză de 2 capsule (20 mg doxilamină succinat și 20 mg piridoxină clorhidrat) în condiții de repaus alimentar și după consumul de alimente. Parametrii farmacocinetici principali (\pm DS) au fost:

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (ore)	$t_{1/2}$ (ore)
R-doxilamină	47,30 \pm 6,25	6,58 \pm 1,52	10,84 \pm 2,65
S-doxilamină	43,78 \pm 5,64	6,50 \pm 1,37	12,33 \pm 2,02
Piridoxal-5-fosfat	64,99 \pm 45,17	50,42 \pm 99,46	454,71 \pm 663,56
Piridoxal	35,85 \pm 9,51	4,94 \pm 1,04	118,56 \pm 51,88
Piridoxină	15,80 \pm 2,96	3,89 \pm 0,98	1,90 \pm 1,38
Principalii parametri farmacocinetici ai Nuperal în condiții de repaus alimentar			
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (ore)	$t_{1/2}$ (ore)
R-doxilamină	44,89 \pm 5,90	11,28 \pm 2,50	10,98 \pm 2,44
S-doxilamină	42,07 \pm 3,54	11,28 \pm 2,50	12,19 \pm 2,09
Piridoxal-5-fosfat	61,81 \pm 25,97	83,13 \pm 134,93	191,75 \pm 199,72
Piridoxal	31,72 \pm 9,71	5,83 \pm 1,44	106,00 \pm 69,27
Piridoxină	11,87 \pm 5,34	4,79 \pm 2,48	3,34 \pm 1,50
Principalii parametri farmacocinetici ai XXXX în condiții de consum de alimente			

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile studii privind toxicitatea după doze repetate în cazul combinației doxilamină cu piridoxină.

În ceea ce privește piridoxina, efectele înregistrate după administrarea repetată pe cale orală, subcutanată și intravenoasă la șobolan și câine la o doză de ≥ 40 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (DMRO) pe baza mg/m² au fost în principal efecte neurologice, cum sunt ataxie, slăbiciune musculară, lipsă de coordonare, hipotonie, flexare a membrilor anterioare și modificări proprioceptive. La câine, aceste efecte au fost însoțite de leziuni ale sistemului nervos (pierdere a mielinei și axonilor la nivelul funiculilor dorsali și

rădăcinilor dorsale posterioare și leziuni degenerative la nivelul funiculului dorsal, fibrei nervului trigemen și tracturilor spinale ale nervilor trigemeni).

Doxilamina a indus leziuni hepatice la rozătoare la doze ≥ 10 ori mai mari decât DMRO.

Nu s-au efectuat studii de genotoxicitate sau carcinogenitate cu piridoxină sau cu asocierea de piridoxină și doxilamină.

Studiile de genotoxicitate cu doxilamină nu indică un risc genotoxic pentru om.

În studiile de carcinogenitate, doxilamina a indus tumori hepatice la șoarece și șobolan și tumori tiroidiene la șoarece. Inducerea enzimei CYP450 și glucuroconjugarea tiroxinei, cu scăderea ulterioară a concentrațiilor plasmatiche de tiroxină și creșterea concentrațiilor plasmatiche a hormonilor de stimulare tiroidiană, sunt cele mai probabile mecanisme care stau la baza inducerii acestor tumori la animale. Aceste mecanisme nu sunt considerate relevante la om.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu piridoxină la animale. Piridoxina nu prezintă semne de toxicitate asupra funcției de reproducere în studiile privind dezvoltarea embrionară și fetală la șobolan, la doze administrate oral de până la 200 de ori mai mari decât DMRO.

Doxilamina nu a avut niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi și femele la doze de 24 de ori mai mari decât DMRO. Studiile efectuate la șoarece evidențiază faptul că doxilamina traversează bariera placentară, iar medicamentul este detectat în embrioni la concentrații mai mari decât concentrațiile plasmatiche la femelele gravide. Doxilamina administrată separat sau în asociere cu piridoxină la șobolan, iepure și maimuță în perioada de organogeneză a provocat efecte adverse la fetus (viabilitate prenatală redusă, greutate corporală fetală redusă și malformații scheletice). S-au observat semne de teratogenitate la doze de 9 până la 120 ori mai mari decât DMRO, ceea ce indică o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză, amidon de porumb, shellac, povidonă, talc, copolimer de acid metacrilic-metacrilat de metil (1:1) și dioxid de siliciu coloidal anhidru.

Capsulă: gelatină, indigo carmin (E132), galben de chinolină (E104) și dioxid de titan (E171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutia conține:

12 capsule în 1 blister din PVC-PVdC/aluminiu sau PVC-PVdC-PVC/aluminiu, cu 12 capsule per blister
24 capsule în 2 blistere din PVC-PVdC/aluminiu sau PVC-PVdC-PVC/aluminiu, cu 12 capsule per blister
48 capsule în 4 blistere din PVC-PVdC/aluminiu sau PVC-PVdC-PVC/aluminiu, cu 12 capsule per blister

Ambalaj multiplu: 48 capsule (2 ambalaje a câte 24 capsule) în 4 blistere din PVC-PVdC/aluminiu sau PVC-PVdC-PVC/aluminiu, cu 12 capsule per blister.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Italfarmaco S.p.A.
Viale Fulvio Testi 330, Milano (MI) 20126,
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16368/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2025