

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CALMABEN 50 mg drajeuri

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține clorhidrat de difenhidramină 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: zahăr 53,9417 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu.

Drajeuri de culoare albă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Calmaben este un hipnotic pentru tratamentul tulburărilor temporare ale somnului.

Nu toate tulburările somnului necesită folosirea hipnoticelor. De multe ori ele sunt o manifestare a bolilor fizice sau psihice și pot fi influențate tratând aceste boli sau folosind alte măsuri.

Calmaben este indicat la adulți și copii cu vârsta mai mare de 12 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani*

Un drajeu pe zi, cu 30 de minute înainte de culcare.

Trebuie avută în vedere o durată minimă a somnului de 7-8 ore, pentru a scădea riscul reacțiilor adverse și a limitării abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în dimineața următoare.

Durata totală a tratamentului va fi stabilită de către medic și trebuie să fie cât mai scurtă.

Clorhidratul de difenhidramină nu trebuie administrat în doze mai mari (nu se ia mai mult de 1 drajeu).

Dacă tulburările de somn persistă, tratamentul trebuie întrerupt pentru cel puțin două săptămâni și apoi trebuie reevaluată necesitatea tratamentului.

*Copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani*

Siguranța și eficacitatea Calmaben la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost încă stabilită.

Calmaben nu este recomandat la copii cu vârsta mai mică de 12 ani.

Mod de administrare

Calmaben se administrează cu 30 de minute înainte de culcare, cu o cantitate suficientă de lichid nealcoolice (un pahar de apă).

#### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la clorhidrat de difenhidramină, alte antihistamine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Atac acut de astm bronșic;
- Feocromocitom;
- Ulcer peptic cu obstrucție piloro-duodenală;
- Glaucom cu unghi închis;
- Hipertrofie de prostată cu formare de urină reziduală, obstrucția colului vezical;
- Tulburări convulsive (epilepsie);
- Sindrom congenital QT prelungit;
- Bradicardie, aritmii cardiace;
- Administrarea simultană de medicamente care pot extinde intervalul QT în EKG, cum ar fi antiaritmicele din clasa I a și III;
- Hipomagnezemie, hipopotasemie;
- Folosirea simultană de inhibitori de monoaminoxidază sau alcool;
- Vârsta mai mică de 12 ani;
- Sarcină și alăptare.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Calmaben trebuie folosit cu precauție la pacienți cu:

- boală pulmonară obstructivă sau astm
- stenoză pilorică, achalazie
- insuficiență hepatică

Calmaben nu trebuie administrat după miezul nopții, dacă este necesară atenție sporită în dimineața ce urmează.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Calmaben nu trebuie luat simultan cu alte medicamente, precum:

- alte medicamente care conțin clorhidrat de difenhidramină, inclusiv cele de uz topic;
- inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) – administrarea simultană poate conduce la o scădere a tensiunii arteriale, la tulburări ale funcțiilor respiratorii și nervoasă centrală;
- medicamente psihotrope, anestezice, analgezice opioide, hipnotice – își pot potența efectul și pot afecta capacitatea de a conduce vehicule;
- atropina, biperidenul, antidepressivul triciclic, IMAO, pot intensifica proprietățile anticolinergice ale Calmaben, care se pot manifesta prin enteroparalizie cu potențial letal, retenție urinară, creșterea acută a presiunii intraoculare;
- medicamente hipotensoare – administrarea concomitentă poate conduce la apariția unor stări de oboseală accentuată;
- antiaritmice clasa I a și III – asocierea poate conduce la prelungirea intervalului QT;

Calmaben nu trebuie luat împreună cu alcoolul.

Calmaben poate determina false rezultate negative în testele de alergie.  
Din acest motiv administrarea trebuie întreruptă cu cel puțin 72 de ore înainte de acestea.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Calmaben nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării.  
Femeile care își planifică o sarcină sau cred că sunt însărcinate trebuie sfătuite să întrerupă tratamentul (vezi “Date preclinice de siguranță”).

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

Calmaben are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece poate determina stare de sedare și scăderea capacității de reacție. Acest efect apare în special la asociere cu alcool.

În cazul în care durata somnului este insuficientă după ingestia de Calmaben (minim 7-8 ore), există o probabilitate mai mare a afectării stării de veghe.

Este recomandat ca decizia de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje să se ia numai după evaluarea atentă a stării de veghe.

#### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele date referitoare la frecvență se folosesc

- 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 ( $< 1/10000$ )
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Următoarele efecte secundare pot apare la utilizarea Calmaben:

##### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate, fotosensibilitate, dermatită contact;

##### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: modificări ale hemoleucogramei (discrăzie sanguină);

##### Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: somnolență, hipersomnie, tulburări de concentrare în ziua următoare administrării (mai ales dacă durata somnului după administrare a fost insuficientă și în funcție de sensibilitatea individuală);

Foarte rare: agitație, iritabilitate, anxietate, nervozitate (mai ales la copii);

##### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări de vedere;

Foarte rare: creșterea tensiunii intraoculare ;

##### Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: amețeală;

Cu frecvență necunoscută: cefalee, tremor, parestezii, disfuncții psihomotorii;

##### Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: uscăciunea gurii și gâtului, greață, vărsături, diaree, constipație, reflux gastro-esofagian;

Tulburări renale și ale căilor urinare  
Cu frecvență necunoscută: tulburări de micțiune

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: tulburări ale funcției hepatice (icter colestatic);

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: slăbiciune musculară.

**La fel ca și în cazul altor hipnotice, dependența este posibilă după utilizarea îndelungată sau incorectă.**

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

*Simptome:*

Reacțiile la supradozaj variază de la depresia SNC (sedare, somnolență, hipotensiune, deprimare respiratorie) la stimulare SNC (excitație, stări de anxietate, tremor, crampe musculare, halucinații), până la o simptomatologie asemănătoare intoxicației cu atropina cu uscăciunea gurii, midriază, tahicardie, aritmie, oprire circulatorie și respiratorie.

În cazuri rare a fost descrisă rhabdmioliza după supradozaj cu clorhidrat de difenhidramină.

*Măsuri terapeutice:*

Tratamentul intoxicației este simptomatic și constă în măsuri suportive ca de exemplu ventilație artificială, administrare intravenoasă de fluid, răcire externă în cazul hipertermiei.

Trebuie făcută evacuarea stomacului; datorită proprietăților anticolinergice ale clorhidratului de difenhidramină, irigația gastrică poate fi benefică chiar și la ore după supradozaj.

În cazul scăderii tensiunii arteriale, pot fi folosiți vasoconstrictori cum ar fi noradrenalina, fenilefrina.

Nu se va administra adrenalina datorită faptului că poate scădea paradoxal tensiunea arterială.

Convulsiile pot fi controlate cu diazepam intravenos. A nu se administra nici un stimulant!

Ca antidot al supradozajului cu clorură de difenhidramină, mai multe doze de fizostigmina (0,02-0,06 mg/kg corp intravenos) pot fi administrate atunci când fenomenele anticolinergice scad.

În cazul supradozajului cu fizostigmină se recomandă atropina.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihistaminice de uz sistemic, aminoalchileteri, codul ATC: R06AA02

Mecanism de acțiune

Calmaben conține difenhidramină o substanță cu efect antihistaminic (acționează pe receptorii H1) și care mai prezintă și efect antiemetic, anti-vertiginos, antipruriginos și proprietăți hipnotice și sedative.

Acțiunea antihistaminică este realizată prin blocarea efectelor spasmogenice și congestive ale histaminei prin acțiunea competitivă cu aceasta la nivelul receptorilor H1 de la suprafața celulelor efectuate.

Este important de menționat că difenhidramina previne răspunsul mediat histaminic așadar nu are capacitatea să reverseze acțiunile deja instalate.

Acțiunea antiemetică este realizată prin inhibarea zonei medulare, trigger, a chemoreceptorilor.

Acțiunea antivertiginoasă este realizată prin efect antimuscarinic central la nivelul aparatului vestibular și a centrului integrativ al vomei precum și a zonei medulare trigger a chemoreceptorilor de la nivelul trunchiului cerebral.

Are un efect asemănător atropinei și acțiune anticonvulsivantă.

Datorită efectului pronunțat hipnotic și sedativ, Calmaben facilitează adormirea și prelungeste durata somnului.

Efectul hipnotic începe de obicei la 30 de minute după administrare.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbția*

Clorhidratul de difenhidramină este foarte solubil în apă și se absoarbe rapid cu valori plasmatice maxime la 1-4 ore după o singură administrare orală.

Biodisponibilitatea este de 42-72%.

### *Concentrația plasmatică eficientă*

Concentrația plasmatică eficientă pentru somnolență, după administrarea orală a 50 mg de clorhidrat de difenhidramină este între 30 și 68 ng/ml.

### *Eliminare/Biotransformare*

Timpul de înjumătățire plasmatic este între 3,4 și 17,2 ore după administrare orală.

Mai puțin de 1% este excretată prin urină. Excreția metaboliților clorhidratului de difenhidramină în urină a fost de 64% după o singură administrare orală a 100 mg și de 49% după administrare orală repetată a 50 mg în 96 de ore.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### *Toxicitate acută*

La oameni au fost raportate doze letale de 10 mg/kg pentru copii, 40 mg/kg pentru adulți.(vezi Supradozaj/Simptome și măsuri terapeutice)

Studiile electrofiziologice *in vitro* la concentrații de 40 ori mai mari ca cele terapeutice eficiente, au arătat că difenhidramina blochează canalele de potasiu (blochează redresoarele rapid întârziate ale canalelor de K) și prelungeste durata potențialului de acțiune. Astfel în prezența factorilor care favorizează apariția aritmiei de tip torsade de vârf, difenhidramina are potențialul de a induce această aritmie.

Această idee este susținută de raportări de cazuri izolate în care pacienții au primit difenhidramină.

### *Potențial mutagen și carcinogen:*

Clorhidratul de difenhidramină a fost testat *in vitro* pentru potențial mutagen.

Testele nu au arătat efect mutagen.

Studii pe termen lung la șobolan și șoarece nu au indicat potențial carcinogen.

### *Toxicitatea asupra funcției de reproducere:*

Efecte embriotoxice au fost observate la iepure și șoarece la doze mai mari de 15-50 mg/kg/zi.

În studii controlate au fost studiate 599 de perechi mamă-pui.

A existat o asociere pozitivă între ingestia de clorhidrat de difenhidramină și incidența despicăturii boltei palatine.

În cazul a 599 de sarcini, în care mamele au luat clorhidrat de difenhidramină în timpul primelor 4 luni, s-au născut 49 pui cu malformații. Numărul malformațiilor severe (25) a fost ușor mai ridicat decât valoarea prevăzută (18,7) astfel încât a fost găsit un risc standardizat de 1,33. Există indicații că ingestia simultană de clorhidrat de difenhidramină și benzodiazepine (Temazepam) poate fi letală pentru fete.

După ingestia pe termen lung de clorhidrat de difenhidramină în timpul sarcinii a fost observat sindromul de abstenență la nou născut la 2-8 zile după naștere.

Clorhidratul de difenhidramină se excretă în lapte și inhibă lactația.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Copovidonă (Kollidon VA 64)  
Crospovidonă (Kollidon CL)  
Maltodextrină,  
Celuloză microcristalină,  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### *Strat de drajeifiere*

Gumă acacia (gumă arabică)  
Sucroză (zahăr)  
Talc  
Metilceluloză  
Carbonat de calciu  
Povidonă (Kollidon K30)  
Dioxid de titan (E 171)  
Glicerol 85%  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Ceară montanglicol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al a 10 drajeuri  
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 drajeuri

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**

Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H.,

6067 Absam/Tirol, Austria

Telefon: + 43 5223 57926 0

Fax: + 43 5223 57926 11

e-mail: [pharma@montavit.com](mailto:pharma@montavit.com)

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8006/2015/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2015

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .