



2019 -04- 02

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NODISEN, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg difenhydraminy chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 82,5 mg laktozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki koloru białego do jasnokremowego, podłużna, obustronnie wypukła.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nodisen jest stosowany w łagodzeniu przejściowych zaburzeń snu, występujących u osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież powyżej 16 roku życia

1 tabletki podana na 20 minut przed pójściem spać lub zgodnie z zaleceniami lekarza.

Nie należy przekraczać maksymalnej dobowej dawki leku: 1 tabletki na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się ostrożne stosowanie produktu leczniczego Nodisen u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Produkt leczniczy Nodisen należy ostrożnie stosować u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Nodisen nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Nie należy przekraczać podanej dawki ani częstości dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Bliznowaciejące wrzody żołądka
- Niedrożność żołądka lub jelit
- Chromochłonny guz nadnerczy
- Nabyte lub wrodzone wydłużenie odstępu QT
- Znane czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa, znaczna nierównowaga elektrolitów (hipokaliemia, hipomagnezemia), wywiad rodzinny w kierunku nagłej śmierci sercowej, znamienne bradykardia, jednoczesne stosowanie z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstępy QT i (lub) wywołują częstoskurcz komorowy typu *Torsade de Pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Difenhydraminę należy stosować z zachowaniem ostrożności u osób z *myasthenia gravis*, padaczką lub zaburzeniami drgawkowymi, jaskrą z wąskim kątem przesączania, przerostem gruczołu krokowego, zatrzymaniem moczu, astmą, zapaleniem oskrzeli, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby powinni zasięgnąć porady lekarza przed przyjęciem tego produktu leczniczego. Stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ mogą być bardziej podatni na występowanie działań niepożądanych (np. działanie cholinolityczne) (patrz punkt 4.8). Unikać stosowania u pacjentów z dezorientacją.

Difenhydramina wpływa na wydłużeniu odstępu QT na elektrokardiogramie (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią objawy, które mogą być związane z arytmia serca; pacjenci powinni niezwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej. Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy kardiologiczne.

Tolerancja może się pojawić podczas długotrwałego stosowania. Jeśli bezsenność utrzymuje się, pacjenci powinni zwrócić się po poradę lekarską, ponieważ bezsenność może być objawem poważnej choroby podstawowej.

Należy unikać stosowania innych produktów zawierających środki przeciwhistaminowe, w tym leków przeciwhistaminowych stosowanych miejscowo oraz leków przeciwkaszlowych i środków na przeziębienie.

Difenhydraminę należy stosować ostrożnie u pacjentów jednocześnie leczonych inhibitorami monoamino oksydazy (IMAO) lub którzy otrzymywali leczenie inhibitorami MAO w ciągu ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.5).

Przed zastosowaniem difenhydraminy z innymi lekami o właściwościach przeciwmuskarynowych pacjenci powinni zasięgnąć porady lekarza (patrz punkt 4.5).

Difenhydramina może nasilać działanie alkoholu; dlatego należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano przypadki nadużywania w celach rekreacyjnych i uzależnienia od difenhydraminy u młodzieży lub młodych dorosłych i (lub) u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi lub historią zaburzeń w zakresie nadużywania.

Należy monitorować wystąpienie objawów nadużycia.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT w EKG (takich jak leki przeciwaritmiczne klasy Ia i klasy III) lub wywołują częstoskurcz komorowy typu *Torsade de Pointes*, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Nie należy stosować bez porady medycznej difenhydraminy u pacjentów otrzymujących którykolwiek z poniższych leków:

Chlorowodorek difenhydraminy może nasilać uspokajające działanie alkoholu oraz innych środków działających depresyjnie na OUN (np. leki uspokajające, leki nasenne i leki przeciwłękowe).

Stosowanie inhibitorów oksydazy monoaminowej (MAO) może przedłużyć i nasilić działanie przeciwmuskarynowe difenhydraminy. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z inhibitorami MAO oraz w okresie 2 tygodni po ich odstawieniu.

Ze względu na działanie przeciwmuskarynowe, difenhydramina może nasilać działanie niektórych leków przeciwoholinergicznycn (np. atropina i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), dlatego przed stosowaniem difenhydraminy w skojarzeniu z tego typu lekami należy uzyskać poradę medyczną.

Difenhydramina jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6 cytochromu p450. Dlatego mogą wystąpić interakcje z lekami, które są metabolizowane głównie przez CYP2D6, takimi jak metoprolol lub wenlafaksyna. Należy unikać jednoczesnego podawania difenhydraminy z tego typu lekami.

Sama difenhydramina jest substratem CYP2D6 o wysokim do niego powinowactwie. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP2D6. Difenhydraminę należy podawać ostrożnie pacjentom (bardzo) wolno metabolizującym z udziałem tego enzymu.

W testach alergicznych difenhydramina może prowadzić do uzyskania wyników fałszywie ujemnych i dlatego powinna zostać odstawiona na co najmniej 72 godziny przed badaniem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania difenhydraminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające w zakresie wpływu na ciążę. Difenhydramina przenika przez barierę łożyskową i zgłaszano, że powoduje żółtaczkę i objawy pozapiramidowe u niemowląt, których matki otrzymywały lek w czasie ciąży. Stosowanie difenhydraminy w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości u płodu.

Stosowanie leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym w trzecim trymestrze ciąży może powodować reakcje u noworodków lub przedwcześnie urodzonych niemowląt.

Difenhydraminy nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści z leczenia matki przeważają nad ewentualnym ryzykiem dla rozwijającego się płodu.

Karmienie piersią

Difenhydramina została wykryta w mleku kobiet, ale nie wiadomo, jaki ma to wpływ na niemowlęta karmione piersią. W przypadku stosowania w okresie karmienia piersią istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych charakterystycznych dla leków przeciwhistaminowych, takich jak nietypowe wzbudzenie lub drażliwość u niemowląt.

Nie stosować produktu leczniczego w czasie karmienia piersią bez konsultacji z lekarzem.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu difenhydraminy na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Difenhydramina ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może wywoływać stan przypominający letarg, ponadto powoduje senność lub uspokojenie wkrótce po zażyciu dawki. Może również powodować zawroty głowy, niewyraźne widzenie, upośledzenie funkcji poznawczych i psychomotorycznych.

W razie wystąpienia tych objawów, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Jeśli czas trwania snu jest niewystarczający (mniej niż 7-8 godzin) po przyjęciu difenhydraminy, istnieje zwiększone prawdopodobieństwo upośledzenia świadomości, przy czym pacjent może doświadczyć uczucia upośledzenia i osłabienia reakcji, zwłaszcza rano, po przebudzeniu.

4.8 Działania niepożądane

Oszacowanie częstości występowania działań niepożądanych produktów leczniczych jest stosunkowo trudne, zwłaszcza w sytuacji bazowania na danych historycznych, oraz danych pochodzących z badań klinicznych przeprowadzanych na małej grupie pacjentów, który podawano difenhydraminę.

W związku z tym, przedstawiona poniżej tabela zawiera zdarzenia zgłoszone w długotrwałym okresie po wprowadzeniu leku do obrotu w dawkach leczniczych/zalecanych i uważane za związane ze stosowaniem leku, uporządkowane według systemu narządów i układów oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

MedDRA klasa	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, duszność i obrzęk naczynioruchowy	nieznana
Zaburzenia psychiczne*	dezorientacja, paradoksalny stan pobudzenia (np. zwiększona energia, niepokój ruchowy, nerwowość)	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	uspokojenie, senność, zaburzenia uwagi, zaburzenia równowagi, zawroty głowy	często
	drgawki, ból głowy, parestezje, dyskineza	nieznana
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	nieznana
Zaburzenia serca	tachykardia, kołatanie serca	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zwiększenie wydzieliny z oskrzeli	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej	często
	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty	nieznana

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	drganie mięśni	nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	często

* osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na wystąpienie dezorientacji i paradoksalnego stanu pobudzenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może wywoływać skutki podobne do wymienionych w działaniach niepożądanych. Dodatkowe objawy mogą obejmować rozszerzenie źrenic, gorączkę, zaczerwienienie, pobudzenie, drżenie, reakcje dystoniczne, halucynacje i zmiany w zapisie EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu *Torsade de Pointes*. Znaczne przedawkowanie może powodować rabdomiolizę, drgawki, majaczenie, toksyczną psychozę, arytmie, śpiączkę i zapaść sercowo-naczyniową.

Leczenie

Leczenie powinno być wspomagające i ukierunkowane na określone objawy.

Opróżnianie żołądka powinno być wykonywane; ze względu na przeciwocholinergiczne właściwości difenhydraminy, płukanie żołądka może być korzystne nawet w kilka godzin po przedawkowaniu. Drgawki i wyraźna stymulacja ośrodkowego układu nerwowego powinny być leczone pozajelitowym diazepamem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki nasenne i uspokajające.

Kod ATC: N05CM

Difenhydramina jest przeciwhistaminową pochodną etanoloaminy. Jest to lek przeciwhistaminowy o działaniu przeciwocholinergicznym i znaczącym działaniu uspokajającym. Działa poprzez hamowanie wpływu na receptory H₁.

Difenhydramina skraca czas zasypiania oraz zwiększa głębokość i poprawia jakość snu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Chlorowodorek difenhydraminy szybko wchłania się po podaniu doustnym. Podlega znaczącemu metabolizmowi tzw. pierwszego przejścia w wątrobie, co wyraża się tym, że tylko około 40-60% dawki podawanej doustnie przechodzi do krwioobiegu w formie niezmienionej difenhydraminy.

Dystrybucja

Jest szybko rozprowadzany po organizmie. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 1 – 4 godzin. Wydaje się, że maksymalne działanie uspokajające jest osiągane w ciągu 1-3 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Działanie uspokajające chlorowodoru difenhydraminy jest dodatnio skorelowane ze stężeniem leku w osoczu.

Difenhydramina wiąże się w około 80 – 85% z białkami osocza.

Biotransformacja

Difenhydramina jest szybko i prawie całkowicie metabolizowana. Lek jest metabolizowany głównie do kwasu difenylometoksyoctowego, a także dealkilowany.

Metabolity są skoniugowane z glicyną i glutaminą i wydalane z moczem.

Wiele enzymów cytochromu P450 przyczynia się do metabolizmu difenhydraminy, a największą aktywność wykazuje CYP2D6. Wykazano, że difenhydramina konkurencyjnie hamuje aktywność CYP2D6.

Eliminacja

Tylko około 1% pojedynczej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 2,4 do 9,3 godziny u zdrowych osób dorosłych. U pacjentów z marskością wątroby i w podeszłym wieku końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji jest przedłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W elektrofizjologicznych badaniach *in vitro* difenhydramina blokowała szybki opóźniony prostownik kanału potasowego i zwiększała czas trwania potencjału czynnościowego w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne o współczynnik około 40. Dlatego difenhydramina może wywoływać arytmie typu *Torsade de Pointes* w obecności dodatkowych przyczyniających się do tego czynników (patrz punkty 4.3, 4.5 i 4.9). Obawy te są poparte indywidualnymi opisami przypadków. Mutagenny potencjał difenhydraminy został zbadany w badaniach *in vitro*. Testy nie wykazały istotnych skutków mutagennych.

Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów na potencjał rakotwórczy.

Działania embriotoksyczne obserwowano u królików i myszy dla dobowych dawek większych niż 15-50 mg/kg masy ciała; jednak nie było dowodów na działanie teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia kukurydziana

Krospowidon typ A

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku oraz ulotkę informacyjną dla pacjenta.

Wielkość opakowań: 8, 16 lub 24 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska (Poland)
Tel.: 24 357 44 44
Fax: 24 357 45 45
E-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25223

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marzec 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/04/2019