

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Calmaben[®], 50 mg, obložene tablete

INN: difenhidramin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca je difenhidramin-hidrohlorid.

Jedna obložena tableta sadrži 50 mg difenhidramin-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: saharoza.

Jedna obložena tableta sadrži 53,9 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Bikonveksne, okrugle, sjajne, ravne, bele obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Calmaben je hipnotik namenjen kratkotrajnoj terapiji nesanicе

Napomena: Ne zahtevaju svi poremećaji spavanja upotrebu hipnotika. Ovakvi poremećaji su često posledica fizičkih i mentalnih poremećaja, a mogu takođe nastati pod uticajem drugih mera i terapija u lečenju već postojećih oboljenja.

4.2. Doziranje i način primene

Uobičajena doza za odrasle je jedna obložena tableta 30 minuta pre spavanja sa dosta bezalkoholnog pića (npr. 1 čaša vode).

Treba obezbediti 7-8 sati sna kako bi se izbegle negativne posledice usporenih reakcija sledećeg jutra, a naročito smanjenje sposobnosti upravljanja motornim vozilom.

Difenhidramin hidrohlorid ne treba davati u dozama većim od propisanih (ne uzimati više od jedne obložene tablete). Trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće.

Ako poremećaji sna i dalje traju, terapiju treba prekinuti najkasnije nakon dve nedelje i ponovo ispitati razloge njihovog nastanka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na difenhidramin hidrohlorid, druge antihistaminike ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Akutni napad astme,
- Feohromocitom,
- Glaukom zatvorenog ugla,
- Hipertrofija prostate sa retencijom urina,

- Konvulzivna stanja (epilepsija),
- Kongenitalni sindrom produženog QT intervala,
- Bradikardija, poremećaji srčanog ritma,
- Istovremeno davanje lekova koji produžavaju QT interval EKG-a (npr. antiaritmici klase Ia i III),
- Hipomagnezija, hipokalemija,
- Istovremena upotreba inhibitora MAO ili alkohola,
- Deca mlađa od 12 godina,
- Trudnoća i laktacija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Calmaben treba primenjivati uz mere opreza kod pacijenata sa:

- hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i astmom,
- stenozom pilorusa i kardijalnom ahalazijom,
- oštećenom funkcijom jetre.

Lek Calmaben ne treba uzimati posle ponoći ukoliko je sledećeg jutra potrebna puna koncentracija.

Lek Calmaben sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Calmaben ne treba uzimati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže difenhidramin hidrohlorid, uključujući i lekove koji se primenjuju lokalno.

Lek Calmaben ne treba uzimati istovremeno sa alkoholom.

Istovremena primena leka Calmaben i MAO inhibitora (inhibitori monoamin oksidaze) može dovesti do pada krvnog pritiska, poremećaja funkcionisanja centralnog nervnog sistema i poremećaja disanja.

Istovremena primena leka Calmaben sa depresorima centralnog nervnog sistema kao što su npr. psihotropni lekovi, hipnotici, anestetici, opioidni analgetici i alkohol, može neočekivano pojačati njihovo delovanje. Ovo može da utiče na sposobnost reagovanja, upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama.

Antiholinergičke osobine difenhidramin hidrohlorida mogu biti pojačane drugim antiholinergičkim supstancama kao što su atropin, biperiden, triciklični antidepresivi ili inhibitori monoamino oksidaze. To za posledicu može imati, po život opasnu, intestinalnu paralizu, retenciju urina ili akutno povećanje intraokularnog pritiska.

Kada se koristi istovremeno sa antihipertenzivima, difenhidramin hidrohlorid može dovesti do pojačane pospanosti.

Tokom uzimanja difenhidramin hidrohlorida treba izbegavati korišćenje lekova koji imaju osobinu da produže trajanje QT intervala EKG-a (npr. antiaritmici klase Ia i III), videti odeljke 4.3, 4.9 i 5.3.

Lek Calmaben može uzrokovati pojavu lažno negativnih rezultata u alergološkim testovima. Stoga njegovu upotrebu treba obustaviti najmanje 72 časa pre zakazanog testiranja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Calmaben je kontraindikovano u periodu trudnoće i dojenja.

Žene koje planiraju trudnoću ili misle da su trudne, treba da prekinu terapiju ovim lekom (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Calmaben izaziva pospanost i usporava brzinu reagovanja, što smanjuje sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ovaj efekat se pojačava u kombinaciji sa alkoholom.

Ukoliko posle uzimanja leka Calmaben trajanje sna nije bilo dovoljno dugo, postoji veća verovatnoća da se narednog jutra ispolje negativni efekti leka na stepen psihofizičkih sposobnosti, uz pojavu mamurluka (smanjene sposobnosti reagovanja).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu po klasama sistema organa i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja je definisana kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10.000$) i nepoznata (ne može se odrediti iz raspoloživih podataka).

Pri primeni leka Calmaben, moguća je pojava sledećih neželjenih dejstava:

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Povremena: sušenje usta, nosa i grla

Retka: alergijske kožne reakcije, kontaktni dermatitis i fotosenzibilizacija kože (izbegavati direktnu sunčevu svetlost)

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Retka: glavobolja

Veoma retka: reakcije preosetljivosti

Poremećaji nervnog sistema:

Povremena: u zavisnosti od individualne osetljivosti, najčešće prijavljivana neželjena dejstva su pospanost, ošamućenost, smanjena koncentracija sledećeg dana po primeni leka, naročito kod pacijenata koji ne spavaju dovoljno, kao i vrtoglavica.

Veoma retka: naročito kod dece: neočekivane, paradoksalne reakcije leka na nervni sistem po tipu uznemirenosti, razdražljivosti, nervoze, anksioznosti, tremora ili nesаницe.

Poremećaji oka:

Retka: poremećaji vida

Veoma retka: povišeni intraokularni pritisak

Gastrointestinalni poremećaji:

Povremena: poremećaji varenja (mučnina, povraćanje, konstipacija, gastroezofagealni refluks)

Hepatobilijarni poremećaji:

Retka: oštećena funkcija jetre (holestatska žutica) primećena je u nekim slučajevima tokom antihistaminske terapije.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Veoma retka: promene u krvnoj slici

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Povremena: otežano mokrenje

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Povremena: slabost mišića

Nakon produžene primene difenhidramina, moguća je ponovna privremena pojava poremećaja spavanja.

Kao i kod drugih hipnotika, nakon duže i nekritične primene, mogu se ispoljiti znaci zavisnosti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja simptomi variraju od depresije (sedacija, somnolencija, hipotenzija, respiratorna depresija) do stimulacije CNS-a (uznemirenost, anksioznost, tremor, spazam mišića, halucinacije), a mogu se ispoljiti i znaci karakteristični za trovanje atropinom (suva usta, midrijaza, tahikardija, aritmije, cirkulatorni i respiratorni arrest). Kao rezultat predoziranja, retko se može javiti i rabdomioliza.

Lečenje

Terapija predoziranja je simptomatska i podrazumeva primenu suportivnih mera kao što su održavanje ventilacije, nadoknadu tečnosti intravenskim putem i rashlađivanje u slučaju hipertermije. Treba sprovesti i ispiranje želuca; zbog antiholinergičkih svojstava difenhidramina ovo može biti korisno i nekoliko sati nakon predoziranja.

U slučaju pada krvnog pritiska koriste se vazopresorni lekovi, poput noradrenalina ili fenilefrina. Adrenalin ne treba koristiti jer on može dodatno produbiti hipotenziju. Konvulzije se mogu kontrolisati intravenski datim diazepamom. Nije dozvoljeno davanje psihostimulantnih lekova.

Kada se antiholinergički simptomi povuku, kao antidot za predoziranje difenhidramin hidrohloridom, mogu se primeniti višestruke doze fizostigmina (0,02-0,06 mg/kg telesne mase i.v.). U slučaju predoziranja fizostigminom, preporučuje se primena atropina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali hipnotici i sedativi

ATC šifra: N05CM.

Lek Calmaben sadrži difenhidramin, H₁ antihistaminik.

Kao blokator H₁ histaminskog receptora, difenhidramin u potpunosti antagonizuje efekte histamina na tom receptoru. Nasuprot tome, efekti histamina na H₂ receptorima ostaju nepromenjeni (npr. gastrična sekrecija).

Osim antihistaminskih i antialergijskih efekata, difenhidramin ispoljava i sedativna, antiemetička, antiholinergička i antipruriginozna dejstva. Takođe, difenhidramin deluje slično atropinu, poseduje antikonvulzivni potencijal, a ima i lokalno anestetičko delovanje.

Zbog izraženog hipnotičkog i sedativnog delovanja, lek Calmaben olakšava uspavljivanje i produžava trajanje sna. Hipnotički efekat obično nastupa 30 minuta posle unosa.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Difenhidramin hidrohlorid se veoma dobro rastvara u vodi, brzo se resorbuje i maksimum u plazmi dostiže posle 1-4 sata nakon oralne primene. Bioraspoloživost difenhidramin hidrohlorida je između 42% i 72%.

Terapijske koncentracije u plazmi

Nakon oralne primene 50 mg difenhidramin hidrohlorida, efektivne koncentracije difenhidramina potrebne da izazovu pospanost, kreću se u rasponu od 30 do 68 ng/mL.

Biotransformacija/eliminacija

Nakon oralne primene, poluvreme eliminacije iznosi od 3,4 do 17,2 sata. Manje od 1% unete doze izlučuje se urinom u nepromenjenom obliku. Metaboliti difenhidramin hidrohlorida izlučuju se urinom, i to 64% nakon pojedinačne oralne doze od 100 mg i 49% nakon ponovljene oralne doze od 50 mg, tokom 96 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Kod ljudi, letalna doza za decu iznosi 10 mg/kg, a za odrasle 40 mg/kg telesne mase (videti poglavlje 4.9). U *in vitro* elektrofiziološkim ispitivanjima, pri koncentracijama koje su oko 40 puta veće od terapijskih, difenhidramin blokira kalijumove kanale i produžava trajanje akcionog potencijala. Stoga kod osoba kod kojih postoji rizik od "torsade de pointes" aritmija, difenhidramin potencijalno može indukovati njihov nastanak. Ovo je ustanovljeno samo u pojedinim, izolovanim slučajevima.

Mutageni i karcinogeni potencijal

U *in vitro* ispitivanjima nije ustanovljen mutageni potencijal difenhidramina. Dugotrajna ispitivanja na pacovima i miševima ne pokazuju karcinogeni potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Embriotoksični efekti ustanovljeni su kod zečeva i miševa pri dnevnim dozama od 15-50 mg/kg telesne mase.

Jedna od kontrolisanih studija uključila je 599 parova majki i dece. Ustanovljena je pozitivna korelacija između korišćenja difenhidramin hidrohlorida od strane majki i učestalosti pojave rascepljenog nepca kod dece. Od 599 trudnoća u kojima su majke koristile difenhidramin hidrohlorid u prva 4 meseca trudnoće, rođeno je 49 dece sa malformacijama. Broj teških malformacija (25) bio je nešto veći od očekivanog (18,7), pa je rizik pojave proračunat na vrednost 1,33. Postoje i dokazi koji sugerišu da istovremena primena difenhidramin hidrohlorida i benzodiazepina (temazepam) može biti letalna za fetus. Dugotrajna primena difenhidramina tokom trudnoće imala je za posledicu pojavu simptoma odvikavanja kod novorođenčadi između 2. i 8. dana od porođaja.

Difenhidramin hidrohlorid prelazi u mleko dojilja i inhibira laktaciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni,
- maltodekstrin,
- celuloza, mikrokristalna,
- kopovidon,
- krosповidon,
- magnezijum-stearat

Obloga tablete:

- arapska guma,
- saharoza,
- talk,
- metilceluloza,
- kalcijum-karbonat,

- povidon,
- titan-dioksid (E171),
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni,
- glicerol 85%
- montanglikol, vosak

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al-PVC/PVdC blister koji sadrži 10 obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan (ukupno 10 obloženih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT
GES.M.B.H. BEOGRAD (VRAČAR), Beograd, Krunska 35 A

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02325-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.06.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.