

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nuperal 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje:

doxylamínium-hydrogensukcinát..... 10 mg
pyridoxínium-chlorid..... 10 mg

Pomocné látky so známym účinkom: sacharóza (79,5 mg v jednej kapsule).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním.

Zelená kapsula veľkosti 3 obsahujúca dva typy peliet s riadeným uvoľňovaním, jeden typ pre každú účinnú látku, jeden obsahujúci pyridoxínium-chlorid a druhý obsahujúci doxylamínium-hydrogensukcinát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nuperal je indikovaný na symptomatickú liečbu nevoľnosti a vracania počas tehotenstva u dospelých žien, ktoré nereagujú na konzervatívny spôsob liečby.

Obmedzenia pri použití: kombinácia doxylamín/pyridoxín sa neskúmala pri *hyperemesis gravidarum* (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka:

Pri rannej nevoľnosti pacientka užije dve kapsuly pred spaním (1. deň). Ak táto dávka zabezpečí primeranú kontrolu symptómov, pacientka môže pokračovať nasledujúci deň v užívaní dvoch kapsúl pred spaním. Ak však symptómy pretrvávajú do popoludnia 2. dňa, pacientka má pokračovať v obvyklej dávke dvoch kapsúl pred spaním (2. deň) a na 3. deň užiť tri kapsuly (jednu kapsulu ráno a dve kapsuly pred spaním). Ak tri kapsuly nezabezpečia primeranú kontrolu symptómov na 3. deň, pacientka môže užiť štyri kapsuly od 4. dňa (jednu kapsulu ráno, jednu kapsulu v strede popoludnia a dve kapsuly pred spaním).

Maximálna odporúčaná denná dávka sú štyri kapsuly (jedna ráno, jedna v strede popoludnia a dve pred spaním).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientok s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo žiadne farmakokinetické skúšanie. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o rozdieloch vo farmakokinetike kombinácie doxylamínium-hydrogensukcinátu a pyridoxínium-chloridu u pacientok s poruchou funkcie pečene, ale vzhľadom na to, že doxylamín sa metabolizuje v pečeni, dávka sa má upraviť v závislosti od stupňa poruchy funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo žiadne farmakokinetické skúšanie. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o rozdieloch vo farmakokinetike kombinácie doxylamínium-hydrogensukcinátu a pyridoxínium-chloridu u pacientok s poruchou funkcie obličiek; ale vzhľadom na to, že by mohlo dôjsť k akumulácii metabolitov, dávka by sa mala znížiť v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť doxylamínu/pyridoxínu u detí vo veku mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsuly sa majú užiť na prázdny žalúdok.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou, nemajú sa žuť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reakcie precitlivenosti na akékoľvek iné antihistaminiká obsahujúce deriváty etanolamínu.
- Súbežné použitie s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO), pretože nežiaduce účinky Nuperalu na centrálny nervový systém sa zintenzívňujú a predlžujú.
- Súbežné použitie so silnými inhibítormi izoenzymov CYP450.
- Porfýria

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Je potrebné posúdiť vhodnosť liečby pacientok s nasledujúcimi ochoreniami:

- Zvýšený vnútroočný tlak, glaukóm s úzkym uhlom, obštrukcia močových ciest, dysfunkcia štítnej žľazy, kardiovaskulárne zmeny, hypertenzia, stenózujúci peptický vred, pyloroduodenálna obštrukcia a obštrukcia hrdla močového mechúra. Anticholinergické účinky tohto lieku môžu tieto stavy zhoršiť.

- Astma alebo iné respiračné poruchy, ako napríklad chronická bronchitída a pľúcny emfyzém. Bolo preukázané, že antihistaminiká znižujú objem bronchiálnych sekrétov a zvyšujú ich viskozitu, čím sťažujú vykašliavanie bronchiálnych sekrétov. To môže viesť k respiračnej obštrukcii, ktorá môže tieto stavy zhoršiť. Preto je potrebné u týchto pacientok postupovať opatrne.
- Fotosenzitívne reakcie: Hoci sa to pri doxylamíne nepozorovalo, pri niektorých antihistaminikách bola zaznamenaná zvýšená citlivosť kože na slnečné žiarenie sprevádzaná fotodermatitídou; počas liečby sa preto neodporúča opaľovanie.
- Ototoxické lieky: Sedatívne antihistaminiká z triedy etanolamínov, ako je doxylamín, môžu maskovať varovné príznaky poškodenia spôsobeného ototoxickými liekmi, ako sú medzi inými antibakteriálne aminoglykozidy, karboplatina, cisplatina, chlóróchín a erytromycín.
- U pacientiek s epilepsiou je potrebná opatrnosť, pretože antihistaminiká sa občas spájajú s paradoxnými reakciami hyperexcitability, a to aj pri terapeutických dávkach.
- V dôsledku zníženého potenia spôsobeného anticholinergickými účinkami môžu antihistaminiká zhoršiť príznaky dehydratácie a úpalu.
- U pacientiek so syndrómom dlhého QT intervalu je potrebné prijať osobitné opatrenia, pretože niektoré antihistaminiká môžu predĺžiť spomínaný QT interval, hoci tento účinok nebol pozorovaný špecificky pri doxylamíne.
- Hypokaliémia alebo iné poruchy elektrolytov.
- Na prevenciu progresie do *hyperemesis gravidarum* sa odporúča včasná liečba symptómov súvisiacich s rannou nevoľnosťou, ktorá sa typicky vyskytuje v tehotenstve. U pacientok s *hyperemesis gravidarum* je potrebná opatrnosť, pretože táto kombinácia nebola v týchto prípadoch skúmaná (pozri časť 4.1).
- Kapsuly s riadeným uvoľňovaním doxylamínium-hydrogensukcinátu a pyridoxínium-chloridu môžu spôsobiť ospalosť v dôsledku anticholinergických vlastností antihistaminika doxylamínium-hydrogensukcinátu. Ženy by sa mali počas užívania kapsúl s riadeným uvoľňovaním doxylamínium-hydrogensukcinátu a pyridoxínium-chloridu vyhýbať činnostiam, ktoré vyžadujú úplnú duševnú bdelosť, ako je vedenie motorových vozidiel alebo obsluha ťažkých strojov, pokiaľ im to ich lekár nepovolí.
- Nuperal sa neodporúča, ak žena súčasne užíva lieky tlmiace centrálny nervový systém (CNS), vrátane alkoholu. Táto kombinácia môže spôsobiť silnú ospalosť, ktorá môže viesť k pádom alebo úrazom (pozri časť 4.5).
- Riziko zneužívania a liekovej závislosti na doxylamíne je nízke. Výskyt príznakov naznačujúcich zneužívanie alebo závislosť by sa mal starostlivo sledovať, najmä u pacientok s anamnézou porúch spojených s užívaním drog.
- Je potrebné posúdiť vhodnosť liečby pacientok s nasledujúcimi ochoreniami: Odporúča sa včasná liečba symptómov súvisiacich s rannou nevoľnosťou, typicky v tehotenstve, aby sa zabránilo progresii do *hyperemesis gravidarum*. U pacientok s *hyperemesis gravidarum* je potrebná opatrnosť, pretože táto kombinácia nebola v týchto prípadoch skúmaná (pozri časť 4.1).
- Nuperal obsahuje pyridoxínium-chlorid, analóg vitamínu B6, preto je potrebné posúdiť dodatočný príjem tohto vitamínu z potravy a výživových doplnkov s obsahom vitamínu B6.

Interferencia s alergickými kožnými testami

Antihistaminiká môžu potlačiť kožnú histamínovú reakciu na alergény a majú sa prerušiť niekoľko dní pred kožným testom.

Upozornenia na pomocné látky

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Nuperalom.

Známe interakcie antihistaminík zo skupiny etanolamínov a nasledujúcich liekov:

- Anticholinergiká (tricyklické antidepresíva, IMAO, neuroleptiká): môžu zvyšovať toxicitu v dôsledku zosilnenie ich anticholinergných účinkov.
- Sedatíva (barbituráty, benzodiazepíny, antipsychotiká, opioidné analgetiká): môžu zvýšiť hypnotický účinok.
- Antihypertenzíva so sedatívnym účinkom na CNS (najmä alfa-metyldopa): pri podávaní môžu zvýšiť sedatívny účinok s antihistaminikami.
- Alkohol: bola hlásená zvýšená toxicita so zmenami intelektuálnych a psychomotorických schopností v niektorých skúšaních. Mechanizmus nebol stanovený.
- Oxybát sodný: kombinácia s doxylamínom sa neodporúča z dôvodu jeho významného tlmivého účinku na CNS.
- Ototoxické lieky: sedatívne antihistaminiká zo skupiny etanolamínov, ako napr. doxylamín, môžu maskovať varovné príznaky poškodenia spôsobeného ototoxicitou liekov, ako sú antibakteriálne aminoglykozidy.
- Fotosenzibilizačné lieky: súbežné užívanie antihistaminík s inými fotosenzibilizačnými liekmi ako napríklad amiodarón, chinidín, imipramín, doxepín, amitriptylín, griseofulvín, chlórfeniramín, piroxikam, furosemid, kaptopril, môže mať aditívne fotosenzibilizačné účinky.
- Pretože viacero antihistaminík môže predĺžiť QT interval, hoci tento účinok sa nepozoroval pri doxylamíne v terapeutickej dávke, je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu liekov, ktoré predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká, niektoré antibiotiká, niektoré lieky na maláriu, určité antihistaminiká, niektoré antilipidemické lieky alebo niektoré neuroleptické lieky).
- Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu inhibítorov cytochrómu P-450 (napr. azolovým derivátom alebo makrolidom).
- Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu liekov, ktoré spôsobujú poruchy elektrolytov ako napr. hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu (napr. niektorým diuretikám).

Interakcie pyridoxínu sú známe s nasledujúcimi liekmi:

- Znižuje účinok levodopy, hoci k tomu nedochádza, ak sa podáva súčasne s inhibítorom dopa-dekarboxylázy.
- Bolo popísané zníženie plazmatických hladín niektorých antiepileptík, ako je fenobarbital a fenytoín.
- Niektoré lieky, ako je hydroxyzín, izoniazid alebo penicilamín, môžu interferovať s pyridoxínom a môžu zvýšiť potrebu vitamínu B6.

Anticholinergné účinky doxylamínu, zložky tohto lieku, môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom testov dermálnej precitlivenosti s obsahom antigénových extraktov. Preto sa odporúča prerušiť liečbu niekoľko dní pred začatím testu.

Bol skúmaný vplyv jedla na biologickú dostupnosť doxylamínu a pyridoxínu. Parametre AUC a $C_{\max}$ doxylamínu preukazujú, že jedlo nemá vplyv na ich biologickú dostupnosť; preukázalo sa iba oneskorenie $T_{\max}$. Oneskorenie účinku sa môže predĺžiť, ak sa kapsuly užívajú spolu s jedlom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nuperal je určený na použitie u tehotných žien. Epidemiologické štúdie a metaanalýzy nepreukázali žiadnu malformačnú toxicitu doxylamínium-hydrogensukcinátu a pyridoxínium-chloridu.

Vzhľadom na anticholinergické a sedatívne vlastnosti doxylamínium-hydrogensukcinátu (pozri časť 5.1) je potrebná opatrnosť u novorodencov v prípade liečby matky až do pôrodu.

Dojčenie

Fyzikálno-chemické údaje naznačujú vylučovanie doxylamínium-hydrogensukcinátu do ľudského mlieka. Keďže novorodenci môžu byť citlivejší na účinky antihistaminík a môžu trpieť na paradoxnú podráždenosť a vzrušenie, nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Nuperal sa neodporúča používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdia doxylamínu u potkanov nepreukázala nepriaznivé účinky na plodnosť (pozri časť 5.3). Údaje o účinkoch na ľudí nie sú k dispozícii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nuperal má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tento liek môže spôsobiť somnolenciu a rozmazané videnie, najmä počas prvých dní liečby. Pacientky sa preto majú vyhýbať činnostiam, ktoré vyžadujú úplnú duševnú bdelosť, ako je vedenie vozidla alebo obsluha ťažkých strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky spojené s použitím kombinácie doxylamínu a pyridoxínu sú porovnateľné s reakciami, ktoré sa vyskytujú pri použití sedatívnych antihistaminík ako jedinej účinnej látky.

Rovnako ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobiť nežiaduce účinky.

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria ospalosť a anticholinergické účinky (1 % – 9 %), ako je sucho v ústach, zápcha, retencia moču, zvýšená sekrécia priedušiek a rozmazané videnie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach počas používania po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce účinky sú zobrazené podľa tried orgánových systémov MedDRA a pre frekvenciu výskytu sa používajú nasledujúce konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$);

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$);

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$);

veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$);

neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
<i>Poruchy nervového systému</i>	somnolencia	časté
	stav zmätenosti	menej časté
	tremor, záchvat, agitácia	zriedkavé
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	sucho v ústach, zápcha	časté
	nevoľnosť, vracanie, hnačka	menej časté
<i>Poruchy oka</i>	rozmazané videnie	časté
	diplópia, glaukóm	menej časté
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	retencia moču	časté
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	zvýšená bronchiálna sekrécia	časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	asténia, periférny edém	menej časté
<i>Poruchy ciev</i>	ortostatická hypotenzia	menej časté
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	tinitus	menej časté
	vertigo	neznáme
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	vyrážka, fotosenzitívne reakcie	menej časté
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	hemolytická anémia	zriedkavé
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	tachykardia	neznáme
<i>Účinky na dýchacie cesty</i>	dyspnoe	neznáme

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prejavy predávkovania boli popísané pri dávkach doxylamínu v rozmedzí 250 – 1000 mg/deň.

Symptómy predávkovania antihistaminikami zahŕňajú vzrušenie s agitáciou, halucinácie, ataxiu, stratu koordinácie a kŕče. Kŕče sa vyskytujú prerušovane. Prodromálne symptómy môžu zahŕňať tremor a atetotické pohyby. Fixované a rozšírené zrenice, začervenanie kože (tváre) a hyperémia sú príznaky, ktoré najčastejšie pripomínajú intoxikáciu atropínom. Konečná fáza je sprevádzaná kómou, ktorú

zhoršuje srdcovocievny kolaps. Smrť môže nastať v priebehu 2 až 98 hodín. V niektorých prípadoch môže depresia a kóma predchádzať fáze excitácie a kŕčov.

V prípadoch predávkovania doxylamínom bola hlásená aj rabdomyolýza.

Vzhľadom na to, že Nuperal je liek s riadeným uvoľňovaním, príznaky a symptómy intoxikácie nemusia byť zrejmé okamžite.

Pyridoxín je spojený s nežiaducimi účinkami iba po dlhodobom užívaní veľkých dávok. Ťažká neuropatia bola popísaná u pacientov, ktorí užívali veľké dávky pyridoxínu (2 až 6 g denne) počas 2 až 40 mesiacov

V prípade predávkovania liečba pozostáva z výplachu žalúdka, podania emetík, univerzálneho antidóta, respiračných stimulantov, parenterálneho cholinergika, ako napríklad betanecholu, ak je to vhodné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihistaminiká na systémové použitie, ATC kód: R06AA59.

Mechanizmus účinku

Doxylamín je etanolamínový derivát, antihistaminikum prvej generácie, ktorý kompetitívne, reverzibilne a nešpecificky blokuje H₁- receptory. Je tiež nešpecifickým antagonistom, ktorý blokuje iné receptory, ako napr. centrálné alebo periférne muskarínové receptory. Antiemetický účinok doxylamínu je tiež spojený s blokovaním centrálnych cholinergných a H₁ receptorov, hoci mechanizmus účinku nie je známy.

Pyridoxín je vo vode rozpustný vitamínový faktor (vitamín B₆), ktorého aktívnou formou je pyridoxal-5'-fosfát. Pôsobí ako kofaktor enzýmu v mnohých biochemických reakciách, ktoré sa podieľajú na trávení bielkovín a aminokyselín a v menšej miere aj lipidov a sacharidov. Pyridoxín sa podieľa aj na metabolizme nenasýtených mastných kyselín (premena kyseliny linolovej na kyselinu arachidónovú). Je koenzýmom pre transaminázy a dekarboxylázy a umožňuje premenu tryptofánu na kyselinu nikotínovú.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúsenosti s kombináciou doxylamínu a pyridoxínu sú podrobne opísané v odbornej literatúre. Viacero dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií, ako aj otvorených štúdií preukázalo účinnosť a bezpečnosť tejto kombinácie pri symptomatickej liečbe nevoľnosti a zvracania v tehotenstve.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Účinné látky sú začlenené do obalených mikrogranúl s polopriepustnou membránou, ktorá uvoľňuje účinné látky po určitom čase. Preto je nástup farmakologických účinkov oneskorený a C_{max} sa dosiahne približne 6–7 hodín po použití nalačno v prípade doxylamínu a približne 4 hodiny v prípade pyridoxínu.

Absorpcia

Doxylamín sa absorbuje v celom gastrointestinálnom trakte. Maximálne koncentrácie sa dosahujú 6–7 hodín po perorálnom podaní nalačno a jeho terapeutická aktivita trvá 4–6 hodín.

Pyridoxín sa rýchlo absorbuje v gastrointestinálnom trakte, hlavne v jejunu. Absorpcia sa nemení s vekom, ale je ovplyvnená u pacientov s alkoholizmom.

Štúdia týkajúca sa vplyvu potravy ukázala, že nástup účinku Nuperalu sa môže oneskoriť a jeho absorpcia sa môže znížiť, ak sa kapsuly podávajú spolu s jedlom.

Distribúcia

Celková distribúcia doxylamínu prebieha rýchlo. Jeho väzba na plazmatické proteíny je v porovnaní s inými antihistaminikami nízka, s hodnotami väzby na ľudský albumín 24 %. Doxylamín je schopný prekročiť hematoencefalickú bariéru.

Hlavný aktívny metabolit pyridoxínu (pyridoxal-5-fosfát) sa uvoľňuje do krvi, kde sa silne viaže na plazmatické proteíny.

Metabolizmus alebo biotransformácia

Doxylamín sa biotransformuje v pečeni N-dealkyláciou na svoje hlavné metabolity N-desmetyldoxylamín a N,N-didesmetyldoxylamín, ktoré sa vylučujú obličkami.

Pyridoxín sa primárne metabolizuje v pečeni fosforyláciou.

Eliminácia

Eliminačný polčas doxylamínu je približne 10 hodín. Jeho hlavné metabolity (N-desmetyl-doxylamín a N,N-didesmetyl-doxylamín) sa vylučujú močom.

Eliminačný polčas pyridoxínu podaného v dávke 20 mg nalačno je 1,90 hodiny, zatiaľ čo u jeho hlavných metabolitov je to 454,71 hodiny pre pyridoxal-5-fosfát a 118,56 hodiny pre pyridoxal. Pokiaľ ide o relatívne sérové koncentrácie, počas 6-8 týždňov, počas ktorých zvyčajne trvá nevoľnosť a vracanie v tehotenstve, sa nedosiahne rovnovážny stav, pokiaľ sa nepodávajú úvodné nasycovacie dávky vitamínu B6. Hlavný metabolit pyridoxínu, kyselina 4-pyridoxová, je neaktívny a vylučuje sa močom.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Jedna štúdia skúmala farmakokinetické účinky doxylamínu u 12 zdravých žien dobrovoľníčok, ktorým bola podaná perorálna dávka 2 kapsuly (20 mg doxylamínium-hydrogensukcinátu a 20 mg pyridoxínium-chloridu) nalačno a po jedle. Priemerné farmakokinetické parametre ($\pm$ SD) boli:

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-doxylamín	47,30 $\pm$ 6,25	6,58 $\pm$ 1,52	10,84 $\pm$ 2,65
S-doxylamín	43,78 $\pm$ 5,64	6,50 $\pm$ 1,37	12,33 $\pm$ 2,02
Pyridoxal-5-fosfát	64,99 $\pm$ 45,17	50,42 $\pm$ 99,46	454,71 $\pm$ 663,56
Pyridoxal	35,85 $\pm$ 9,51	4,94 $\pm$ 1,04	118,56 $\pm$ 51,88
Pyridoxín	15,80 $\pm$ 2,96	3,89 $\pm$ 0,98	1,90 $\pm$ 1,38
Hlavné farmakokinetické parametre Nuperalu nalačno			
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-doxylamín	44,89 $\pm$ 5,90	11,28 $\pm$ 2,50	10,98 $\pm$ 2,44
S-doxylamin	42,07 $\pm$ 3,54	11,28 $\pm$ 2,50	12,19 $\pm$ 2,09
Pyridoxal-5- fosfát	61,81 $\pm$ 25,97	83,13 $\pm$ 134,93	191,75 $\pm$ 199,72
Pyridoxal	31,72 $\pm$ 9,71	5,83 $\pm$ 1,44	106,00 $\pm$ 69,27
Pyridoxín	11,87 $\pm$ 5,34	4,79 $\pm$ 2,48	3,34 $\pm$ 1,50
Hlavné farmakokinetické parametre Nuperalu po jedle			

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie toxicity opakovaných dávok kombinácie doxylamínu a pyridoxínu.

Pokiaľ ide o pyridoxín, účinky zaznamenané po opakovanom perorálnom, subkutánnom a intravenóznom podaní potkanom a psom v dávkach ≥ 40 -násobne prevyšujúcich maximálne odporúčané dávky pre ľudí (*maximum recommended humans doses*, MRHD) (na základe mg/m²) boli hlavne neurologické účinky, ako napríklad ataxia, svalová slabosť, nedostatok koordinácie, hypotónia, ohnuté predné končatiny a proprioceptívne abnormality. U psov boli tieto účinky sprevádzané poškodením nervového systému (strata myelínu a axónov v dorzálnych funikuloch a zadných dorzálnych koreňoch a degeneratívne lézie v dorzálnom funikule, vláknach trojklanného nervu a spinálnych dráhach trojklanných nervov).

Doxylamín vyvolal poškodenie pečene u hlodavcov pri dávkach ≥ 10 -násobne prekračujúcich MRHD.

S pyridoxínom ani s kombináciou pyridoxínu a doxylamínu neboli vykonané žiadne štúdie genotoxicity alebo karcinogenity.

Štúdie genotoxicity s doxylamínom nepreukázali genotoxické riziko pre ľudí.

V štúdiách karcinogenity doxylamín vyvolal nádory pečene u myší a potkanov a nádory štítnej žľazy u myší. Indukcia enzýmu CYP450 a glukuronidácia tyroxínu s následným poklesom hladín tyroxínu v sére a zvýšením hladín hormónov stimulujúcich štítnu žľazu sú najpravdepodobnejšie mechanizmy, ktoré vedú k indukcii týchto nádorov u zvierat. Tieto mechanizmy sa nepovažujú za relevantné pre ľudí.

Štúdie plodnosti u zvierat s pyridoxínom neboli vykonané. Pyridoxín nevykazuje známky reprodukčnej toxicity v štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov pri perorálnych dávkach až 200-násobne prevyšujúcich MHRD.

Doxylamín nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov a samíc potkanov pri dávkach 24-násobne prevyšujúcich MHRD. Štúdie na myšiach ukazujú, že doxylamín prechádza placentárnou bariérou a liek sa deteguje v embryách v koncentráciách prevyšujúcich hladiny v plazme tehotných samíc. Doxylamín podávaný samostatne alebo v kombinácii s pyridoxínom potkanom, králikom a opiciam počas organogenézy mal nepriaznivé účinky na plody (znížená prenatálna životaschopnosť, telesná hmotnosť plodu a malformácie kostry). Príznaky teratogenity boli pozorované pri dávkach 9- až 120-násobne prekračujúcich MHRD, čo naznačuje malú relevantnosť pre klinické použitie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza, kukuričný škrob, šelak, povidón, mastenec, kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom 1 : 1 a koloidný bezvodý oxid kremičitý.

Tvrdá želatínová kapsula: želatína, indigokarmín (E132), chinolínová žltá (E104) a oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierové škatule obsahujú:

- 12 tvrdých kapsúl v 1 PVC/PVdC-Al alebo PVC/PVdC/PVC-Al blistri, s 12 kapsulami v každom blistri
- 24 tvrdých kapsúl v 2 PVC/PVdC-Al alebo PVC/PVdC/PVC-Al blistroch, s 12 kapsulami v každom blistri
- 48 tvrdých kapsúl v 4 PVC/PVdC-Al alebo PVC/PVdC/PVC-Al blistroch, s 12 kapsulami v každom blistri
- Multibalenie: 48 tvrdých kapsúl (dve balenia po 24 kapsúl) v 4 PVC/PVdC-Al alebo PVC/PVdC/PVC-Al blistroch, s 12 kapsulami v každom blistri

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
201 26 Miláno
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

20/0202/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026