

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxylamine Geiser Pharma 12,5 mg poeder voor oraal gebruik

Doxylamine Geiser Pharma 25 mg poeder voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doxylamine Geiser Pharma 12,5 mg:

Elke sachet bevat 12,5 mg doxylaminewaterstofsuccinaat.

Doxylamine Geiser Pharma 25 mg:

Elke sachet bevat 25 mg doxylaminewaterstofsuccinaat.

Hulpstoffen met bekend effect

Doxylamine Geiser Pharma 12,5 mg:

Elke sachet bevat 2,43 mmol (56,05 mg) natrium en 11,55 mg aspartaam (E 951).

Doxylamine Geiser Pharma 25 mg:

Elke sachet bevat 4,64 mmol (106,7 mg) natrium en 23,1 mg aspartaam (E 951).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oraal gebruik.

Wit tot geelwit fijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doxylamine Geiser Pharma is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de symptomatische kortdurende behandeling van incidentele slapeloosheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen nemen een dosis van 12,5 mg doxylaminewaterstofsuccinaat in.

Bij ernstige slaapstoornissen kan een maximale dosis van 25 mg worden ingenomen.

Doxylamine Geiser Pharma 25 mg:

Voor doses die met dit geneesmiddel niet haalbaar zijn, is een lagere sterkte (12,5 mg) beschikbaar.

Het poeder moet ongeveer ½ tot 1 uur voor het slapengaan worden ingenomen.

Bij acute slaapstoornissen moet de behandeling, indien mogelijk, worden beperkt tot enkelvoudige doses.

De duur van de behandeling moet zo beperkt mogelijk worden gehouden. In het algemeen kan de duur van de behandeling variëren van enkele dagen tot een week.

De behandelingsperiode moet worden beperkt tot maximaal 7 dagen.

Als de symptomen niet verbeteren of verergeren, of als doxylamine regelmatig moet worden gebruikt, moet een arts worden geraadpleegd.

Speciale populaties

Bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie, oudere patiënten of verzwakte patiënten, die gevoeliger zijn voor het effect van doxylamine, dient de dosis te worden verlaagd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van doxylamine voor de behandeling van nachtelijke slapeloosheid bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Daarom mag doxylamine niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het poeder voor oraal gebruik moet direct op de tong worden aangebracht. Het dispergeert in het speeksel voordat het wordt ingeslikt, dus de gelijktijdige inname van vloeistoffen is niet nodig indien ze niet beschikbaar zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere antihistaminica
- Acute aanval van astma
- Nauwekamerhoekglaucoom
- Feochromocytoom. Het vrijkomen van catecholamines uit de tumor als gevolg van de toediening van antihistaminica is gemeld bij patiënten met feochromocytoom.
- Prostaathypertrofie met urinaire retentie.
- Acute alcoholintoxicatie, slaap- of pijnmedicatie en psychotrope geneesmiddelen (neuroleptica, kalmerende middelen, antidepressiva, lithium)
- Epilepsie
- Gelijktijdig gebruik met MAO-remmers (zie rubriek 4.5).
- Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doxylamine moet met voorzichtigheid worden gebruikt in gevallen van:

- Lever- en nierinsufficiëntie
- Bestaande hartinsufficiëntie en hypertensie
- Chronische ademhalingsproblemen en astma
- Gastro-oesofageale reflux
- Stenose-veroorzakende maagzweer
- Pyloroduodenale obstructie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met duidelijke neurologische hersenbeschadigingen in de hersenschors en een voorgeschiedenis van convulsies, omdat al door het nemen van kleine doses doxylamine tonisch-clonische aanvallen kunnen worden veroorzaakt. EEG-controles worden aanbevolen. Een bestaande behandeling van toevallen mag niet worden stopgezet tijdens de behandeling met doxylamine.

Tijdens behandeling met antihistaminica zijn ECG-veranderingen, in het bijzonder repolarisatiestoornissen, gemeld, dus regelmatige monitoring van de hartfunctie wordt aanbevolen. Dit geldt met name voor oudere patiënten en patiënten met reeds bestaande hartinsufficiëntie. Bijzondere voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met arteriële hypertensie, aangezien antihistaminica een verhoging van de bloeddruk kunnen veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten ouder dan 65 jaar vanwege hun grotere gevoeligheid voor het optreden van bijwerkingen van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.2). Een verhoogd risico op vallen is ook beschreven bij oudere patiënten (zie rubriek 4.8).

Na inname van doxylamine moeten patiënten zorgen voor voldoende slaaptijd (een periode van ten minste 8 uur) zodat hun reactievermogen de volgende ochtend niet wordt verminderd.

Bij langdurig herhaald gebruik van sedativa kan een vermindering van het effect optreden. Rebound-slapeloosheid kan optreden na abrupt stoppen van langdurig gebruik.

Interferentie met diagnostische tests

Doxylamine kan allergeentesten verstoren:

- Inhalatieprovocatietest met histamine of antigeen: mogelijke onderdrukking van de testrespons
- Antigeenhuidtesten: mogelijke onderdrukking van wheal en flare-reacties

Het is raadzaam om dit geneesmiddel drie dagen voor het ondergaan van dergelijke tests te onderbreken.

Doxylamine Geiser Pharma bevat natrium

Doxylamine Geiser Pharma 12,5 mg bevat 2,43 mmol (56,05 mg) natrium per sachet, overeenkomend met 2,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Doxylamine Geiser Pharma 25 mg bevat 4,64 mmol (106,70 mg) natrium per sachet, overeenkomend met 5,34 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Doxylamine Geiser Pharma bevat aspartaam (E 951)

Doxylamine Geiser Pharma 12,5 mg bevat 11,55 mg aspartaam in elk sachet.

Doxylamine Geiser Pharma 25 mg bevat 23,1 mg aspartaam in elk sachet.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU), een zeldzame genetische aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt omdat het lichaam het niet goed kan uitscheiden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik kan het effect van doxylamine en de volgende geneesmiddelen worden versterkt:

- Centraal werkende geneesmiddelen (bijv. neuroleptica, kalmerende middelen, antidepressiva, hypnotica, analgetica, anestetica, anti-epileptica, spierverslappers, andere antihistaminica)
- Alcohol kan het effect van doxylamine onvoorspelbaar veranderen
- Andere geneesmiddelen met een anticholinerg effect (bijv. atropine, biperiden, tricyclische antidepressiva en MAO-remmers) die kunnen leiden tot bijv. paralytische ileus, urineretentie of acuut glaucoom.

De effecten van de volgende geneesmiddelen kunnen verminderd zijn:

- Fenytoïne
- Neuroleptica.

Bij gelijktijdig gebruik van doxylamine

- en antihypertensiva met centraal actieve effecten, zoals guanabenz, clonidine en alfa-methyldopa, kan een verhoogde sedatie optreden
- kunnen de symptomen van beginnende beschadiging van het binnenoor veroorzaakt door ototoxische geneesmiddelen (bijv. aminoglycoside, salicylaat, diuretica) afnemen
- kunnen er fout-negatieve huidtestresultaten worden verkregen
- Epinefrine mag niet worden toegediend, aangezien dit kan leiden tot een paradoxale verdere daling van de bloeddruk (adrenalineomkering). Ernstige shockaandoeningen kunnen worden behandeld met noradrenaline (zie rubriek 4.9).
- MAO-remmers kunnen leiden tot hypotensie en verhoogde depressie van het centrale zenuwstelsel en de ademhalingsfuncties.

De gelijktijdige behandeling met beide geneesmiddelen is gecontra-indiceerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Epidemiologische studies met doxylamine leverden geen bewijs voor aangeboren misvormingen bij mensen. Doxylamine passeert de placentabarrière en is in embryo's aangetroffen in concentraties boven de plasmaspiegels van zwangere vrouwen bij ratten. Dierstudies zijn ontoereikend met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het is bekend dat andere antihistaminica de placentabarrière passeren. Daarom mag Doxylamine Geiser Pharma niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger willen worden

Borstvoeding

Aangezien de werkzame stof wordt uitgescheiden in de moedermelk, moet borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met Doxylamine Geiser Pharma.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van doxylamine op de menselijke vruchtbaarheid. Dierstudies hebben geen effecten op de vruchtbaarheid aangetoond, zelfs niet bij doseringen die veel hoger zijn dan aanbevolen in de klinische praktijk (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Doxylamine heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zelfs bij gebruik zoals aanbevolen kan dit geneesmiddel het reactievermogen dermate veranderen dat het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer of om machines te bedienen, wordt verminderd. Dit geldt nog meer in combinatie met alcohol.

Daarom dient het besturen van voertuigen, het bedienen van machines of het uitvoeren van andere gevaarlijke activiteiten – in ieder geval tijdens de eerste fase van de behandeling – volledig vermeden te worden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven in frequentie volgens de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA – systeem orgaanklassen	Frequentie categorie		
	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
		Bloedbeeldveranderingen in de vorm van leukopenie, trombocytopenie, hemolytische anemie, aplastische anemie, agranulocytose.	
<i>Endocriene aandoeningen</i>			
			Bij patiënten met feochromocytoom kan de toediening van antihistaminica leiden tot uitscheiding van catecholamine.
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			
			Verlies van eetlust of verhoogde eetlust.

<i>Psychische stoornissen</i>			
			Concentratiestoornissen, depressie, vertraagde reactietijd. Andere aandoeningen kunnen optreden zoals "paradoxale" reacties zoals rusteloosheid, opwinding, spanning, slapeloosheid, nachtmerries, verwarring, hallucinaties en tremor. Na langdurig dagelijks gebruik kunnen, bij abrupte stopzetting van de behandeling, verhevigde slaapstoornissen opnieuw optreden.
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
	Cerebrale aanvallen.		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn.
<i>Oogaandoeningen</i>			
			Accommodatiestoornis, verhoogde intraoculaire druk.
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			
			Duizeligheid, tinnitus.
<i>Hartaandoeningen</i>			
			Tachycardie, aritmie, verergering van bestaand hartfalen en ECG-veranderingen.
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
			Hypotensie, hypertensie.
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
			De respiratoire functie kan worden verminderd door dikker wordende secretie, bronchiale obstructie en bronchospasmen. Gevoel van een verstopte neus.
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
		Levensbedreigende paralytische ileus.	Constipatie, misselijkheid, braken, diarree, epigastrische pijn, droge mond.
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
			Leverfunctiestoornis (cholestatische geelzucht).
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
			Allergische huidreacties en fotosensitiviteit.
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			

			Spierzwakte.
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
			Mictiestoornissen.
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
			Slapte, verstoorde regulatie van de lichaamstemperatuur.

Opmerking

De frequentie en ernst van bijwerkingen kunnen worden verminderd door zorgvuldige en individuele aanpassing van de dagelijkse doses.

Het risico op bijwerkingen is groter bij oudere patiënten en het risico op vallen kan ook groter zijn bij deze populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In principe moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van meervoudige geneesmiddelen intoxicatie, zoals het nemen van meerdere geneesmiddelen met suïcidale intentie.

Symptomen van overdosering en intoxicatie

- Slaperigheid tot coma, soms opwinding en delier
- Anticholinerge effecten: wazig zien, acuut glaucoom, afwezigheid van darmmotiliteit, urineretentie
- Cardiovasculair: hypotensie, tachycardie of bradycardie, ventriculaire tachyarritmie, hart- en bloedsomloopfalen
- Hyperthermie of hypothermie
- Cerebrale aanvallen
- Ademhalingscomplicaties: cyanose, ademhalingsdepressie, ademstilstand, aspiratie

Behandeling van intoxicatie

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend, gebaseerd op algemene behandelingsrichtlijnen voor overdosering, met de volgende speciale kenmerken:

- Bij orale inname van grotere hoeveelheden; maagspoeling of laten braken.
- Analeptica zijn gecontra-indiceerd omdat doxylamine de aanvalsdrempel kan verlagen en zo het risico op epileptische aanvallen kan verhogen.
- Bij hypotensie mogen vanwege de paradoxale reactie geen epinefrine-achtige stoffen worden gebruikt, maar wel norepinefrine-achtige stoffen (bijv. noradrenaline continu infuus) of angiotensinamide. Bèta-agonisten moeten worden vermeden omdat ze de vasodilatatie vergroten.
- Anticholinerge symptomen kunnen worden behandeld door toediening van fysostigminesalicylaate (1-2 mg IV) (eventueel herhaald); routinematig gebruik moet echter worden vermeden vanwege ernstige bijwerkingen.
- Bij herhaalde epileptische aanvallen zijn anticonvulsiva geïndiceerd, mits kunstmatige beademing mogelijk is vanwege het risico op ademhalingsdepressie.
- Geforceerde diurese is weinig werkzaam omdat antihistaminica slechts in kleine hoeveelheden in de urine worden aangetroffen. Hemodialyse en peritoneaaldialyse kunnen echter nuttig zijn als gemengde intoxicaties niet kunnen worden uitgesloten.

In zeer zeldzame gevallen werd na overdosering rhabdomyolyse waargenomen, wat kan leiden tot nierfalen. Bijgevolg is een systematische evaluatie gerechtvaardigd, gebaseerd op de bepaling van de creatinefosfokinase (CPK)-activiteit. Deze ernstige bijwerkingen zijn niet beschreven bij therapeutische dosering, d.w.z. de dosis die wordt toegeschreven aan het optreden van rhabdomyolyse en overlijden is

respectievelijk 13 mg/kg en 25 mg/kg, wat bijna 100 maal het therapeutische venster is. Vroege opsporing en behandeling van rhabdomyolyse is noodzakelijk om nierbeschadiging tot een minimum te beperken. Behandeling van rhabdomyolyse veroorzaakt door een overdosis doxylamine bestaat uit agressieve hydratatie en alkalisatie van de urine. Agressieve hydratatie met intraveneuze kristalloïden zoals natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) of Ringer-lactaatoplossing met een snelheid van 300-500 ml/uur bij een volwassene is essentieel. Tot op heden werd aangenomen dat er geen verschil in effectiviteit is tussen de natriumchlorideoplossing en de Ringer-lactaatoplossing. De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica voor systemisch gebruik, aminoalkylethers,
ATC-code: R06AA09

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Doxylamine is een ethanolaminederivaat met een blokkerende werking op de H₁-histaminereceptor. Het vermindert daardoor de stimulatie van H₁-receptoren, wat leidt tot vasodilatatie, verhoogde permeabiliteit van de capillaire wanden en sensibilisering van pijnreceptoren.

Naast het blokkeren van het door de H₁-receptor gemedieerde effect, heeft doxylamine sedatieve effecten. Het is aangetoond dat het de tijd om in slaap te vallen verkort (slaaplatentie) en de duur en kwaliteit van de slaap verbetert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van doxylamine na 1,5-2,5 uur bereikt.

Distributie

De binding van doxylamine aan plasma-eiwitten (voornamelijk albumine) is laag, ongeveer 24%. Het schijnbare distributievolume is 2,5 l/kg.

Biotransformatie

De biotransformatie van doxylamine is niet grondig bestudeerd en de betrokken enzymen zijn niet geïdentificeerd. De belangrijkste metabole routes zijn N-demethylering, N-oxidatie, hydroxylering, N-acetylering, N-desalkylering en ethersplitsing.

Eliminatie

Doxylaminesuccinaat heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 10 uur bij gezonde jonge volwassenen, oplopend tot ongeveer 12-16 uur bij ouderen. De werkzame stof wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine als onveranderd doxylamine (ongeveer 60%) en als nordoxylamine- en dinordoxylaminemetabolieten. Bij mensen worden slechts kleine hoeveelheden uitgescheiden in de feces. Over de farmacokinetiek van doxylamine bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie ontbreken de gegevens. Er wordt echter een verhoogde blootstelling aan de werkzame stof verwacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van chronische toxiciteit, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Orale toxiciteitsstudies met herhaalde doses bij muizen en ratten hebben aangetoond dat de lever een doelorgaan van toxiciteit is bij knaagdieren.

In carcinogeniciteitsstudies induceerde doxylamine levertumoren bij muizen en ratten, en schildkliertumoren bij muizen. De inductie van CYP450-enzymen en thyroxine-glucuronidering, met daaropvolgende verlaging van serumthyroxinespiegels en toename van respectievelijk schildklierstimulerende hormonen, zijn de meest waarschijnlijke mechanismen die ten grondslag liggen aan de levertoxiciteit en de inductie van tumoren bij knaagdieren. Dit mechanisme wordt niet relevant geacht voor de mens.

Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid van ratten waargenomen, zelfs niet bij doseringen die veel hoger waren dan aanbevolen in de klinische praktijk. Doxylamine passeert de placentabarrière en is in embryo's aangetroffen in concentraties boven de plasmaspiegels van zwangere vrouwtjes. Doxylaminesuccinaat vertoonde geen teratogene effecten in onderzoeken naar embryotoxiciteit. Mogelijke effecten op de peri- en postnatale ontwikkeling zijn niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)
Silica colloïdaal watervrij
Aspartaam (E 951)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Natriumwaterstofcarbonaat
Citroenzuur
Natriumcitraat
Calciumcarbonaat
Aardbeiensmaak (bevat propyleenglycol (E 1520))
Smaakmaskeerder (bevat aspartaam (E 951))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets van polyester/aluminium/polyethyleen met lage dichtheid.
Kartonnen dozen met 7, 10, 14, 20 of 28 sachets.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Geiser Pharma, S.L.
Calle Camino de Labiano 45B
Mutilva Alta, 31192
Navarra
Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Doxylamine Geiser Pharma 12,5 mg poeder voor oraal gebruik: RVG 130094
Doxylamine Geiser Pharma 25 mg poeder voor oraal gebruik: RVG 130095

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST