

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azalonum 20 mg/40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg cinnarizin och 40 mg dimenhydrinat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter med en diameter på 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vertigosymtom av olika orsaker.
Azalonum är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

1 tablett tre gånger dagligen.

Generellt bör behandlingens längd inte överstiga fyra veckor. Läkaren ska besluta om längre behandling behövs.

Äldre

Samma dosering som för vuxna.

Nedsatt njurfunktion

- Azalonum ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion;
- Azalonum ska inte användas av patienter med kreatininclearance på ≤ 25 ml/min (kraftigt nedsatt njurfunktion).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga studier på patienter med nedsatt leverfunktion. Azalonum ska inte användas av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Azalonum för barn i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Azalonum tabletter ska sväljas tillsammans med lite vätska efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna difenhydramin eller andra antihistaminer med liknande struktur eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Difenhydramin utsöndras fullständigt via njurarna och patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion exkluderades från det kliniska utvecklingsprogrammet. Azalonum ska inte användas av patienter med kreatininclearance på ≤ 25 ml/min (kraftigt nedsatt njurfunktion).
- Eftersom båda de aktiva komponenterna i Azalonum i stor utsträckning metaboliseras av cytokrom P450-enzym i levern, kommer plasmakoncentrationerna av de oförändrade läkemedlen och deras halveringstider att öka hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Detta har visats när det gäller difenhydramin hos patienter med cirros. Azalonum ska därför inte användas av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Azalonum ska inte användas hos patienter med trångvinkelglaukom, krampanfall, misstanke om förhöjt intrakraniellt tryck, alkoholmissbruk eller urinretention på grund av sjukdomar i uretra eller prostata.

4.4 Varningar och försiktighet

- Cinnarizin/dimenhydrinat ger ingen signifikant sänkning av blodtrycket, men det bör användas med försiktighet till patienter med hypotoni.
- Azalonum ska tas efter måltid för att minimera eventuell magirritation.
- Azalonum ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan förvärras av antikolinerg behandling, t.ex. förhöjt intraokulärt tryck, pyloroduodenal obstruktion, prostatahypertrofi, hypertoni, hypertyreoidism eller allvarlig koronar hjärtsjukdom.
- Försiktighet ska iaktas vid administrering av Azalonum till patienter med Parkinsons sjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

- Cinnarizin/dimenhydrinats antikolinerga och sedativa effekter kan potentieras av monoaminoxidashämmare. Prokarbazin kan öka effekten av Azalonum
- Liksom andra antihistaminer kan Azalonum potentiella de sedativa effekterna av CNS-depressiva substanser såsom alkohol, barbiturater, narkotiska analgetika och lugnande medel. Patienterna ska rådas till att undvika alkoholhaltiga drycker. Azalonum kan även förstärka effekterna av antihypertensiva läkemedel, efedrin och antikolinergika såsom atropin och tricykliska antidepressiva medel.
- Azalonum kan maskera ototoxiska symtom orsakade av aminoglykosidantibiotika och maskera hudreaktionen på hudallergitester.
- Samtidig administrering av läkemedel som förlänger QT-intervallet i EKG (såsom antiarytmiska medel av klass Ia och klass III) ska undvikas.
- Informationen om potentiella farmakokinetiska interaktioner med cinnarizin och difenhydramin och andra läkemedel är begränsad. Difenhydramin hämmar CYP2D6-medierad metabolism och försiktighet rekommenderas om Azalonum kombineras med substrat till detta enzym, särskilt sådana som har smalt terapeutiskt fönster.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Azalonums säkerhet vid graviditet hos människa har inte fastställts. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling och utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Den teratogena risken med de enskilda aktiva substanserna dimenhydrinat/difenhydramin och cinnarizin är låg. Inga teratogena effekter observerades i djurstudier.

Det finns inga data från användningen av Azalonum hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Baserat på erfarenhet från människa antas det att dimenhydrinat kan ha en oxytoxisk effekt och kan förkorta förlossningen.

Azalonum rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Dimenhydrinat och cinnarizin utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Azalonum ska inte användas under amning.

Fertilitet

Ej känt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azalonum kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Azalonum kan orsaka dåsighet, särskilt i början av behandlingen. Patienter som påverkas på detta sätt ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De oftast förekommande läkemedelsbiverkningarna är somnolens (inklusive dåsighet, trötthet, utmattning, omtöckning), vilket förekommer hos ca 8 % av patienterna, samt muntorrhet som förekommer hos ca 5 % av patienterna i kliniska prövningar. Dessa reaktioner är vanligen lindriga och försvinner inom några dagar även om behandlingen fortsätter. Frekvensen av läkemedelsbiverkningar i samband med Azalonum i kliniska prövningar och i spontana rapporter finns angivna i följande tabell.

Tabell över biverkningar:

<i>Biverkningsfrekvens</i>	<i>Vanliga ≥1/100, <1/10</i>	<i>Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100</i>	<i>Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000</i>	<i>Mycket sällsynta <1/10 000</i>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				Leukopeni Trombopeni Aplastisk anemi
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighetsreaktioner (t.ex. hudreaktioner)	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Somnolens Huvudvärk	Parestesi Amnesi Tinnitus Tremor Nervositet Kramper		
<i>Ögon</i>			Synstörningar	
<i>Magtarmkanalen</i>	Muntorrhet Buksmärta	Dyspepsi Illamående Diarré		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Svettning Utslag	Ljuskänslighet	

Biverkningsfrekvens	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000
Njurar och urinvägar			Startsvårigheter vid urinering	

Dessutom är följande biverkningar förknippade med dimenhydrinat och cinnarizin (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

Dimenhydrinat:

- paradoxal lättretlighet (särskilt hos barn)
- försämring av existerande trångvinkelglaukom
- reversibel agranulocytos.

Cinnarizin:

- förstoppning
- viktökning
- tryckkänsla över bröstet
- kolestatisk ikterus
- extrapyramidala symtom
- lupusliknande hudreaktioner
- lichen planus.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering av Azalonum omfattar dåsighet, yrsel och ataxi med antikolinerga effekter såsom muntorrhet, ansiktsrodnad, dilaterade pupiller, takykardi, pyrexia, huvudvärk och urinretention. Kramper, hallucinationer, upphetsning, andningsdepression, hypertoni, tremor och koma kan förekomma, särskilt vid kraftig överdosering.

Behandling

Allmänna stödjande åtgärder bör vidtas för att behandla andningsinsufficiens eller cirkulationssvikt. Ventrikelsköljning med isoton natriumkloridlösning rekommenderas. Kroppstemperaturen bör noga övervakas eftersom pyrexia kan förekomma till följd av antihistaminförgiftning, särskilt hos barn.

Kramplika symtom kan kontrolleras genom försiktig användning av ett kortverkande barbiturat. Vid påtagliga centrala antikolinerga effekter ska fysostigmin (efter fysostigmintest) långsamt administreras intravenöst (eller vid behov, intramuskulärt): 0,03 mg/kg kroppsvikt (vuxna maximalt 2 mg, barn maximalt 0,5 mg).

Dimenhydrinat är dialyserbart men behandling av överdosering med denna åtgärd anses vara otillräckligt. Tillräcklig eliminering kan uppnås med hjälp av hemoperfusion med aktivt kol. Det finns inga data beträffande dialyserbarheten hos cinnarizin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel mot yrsel, cinnarizin-kombination ATC-kod: N07CA52.

Dimenhydrinat, kloroteofyllinsaltet av difenhydramin, verkar som ett antihistamin med antikolinerga (antimuskarina) egenskaper och har parasympatolytiska och centraldepressiva effekter. Substansen har antiemetiska och antivertiginösa effekter genom att påverka kemoreceptorernas triggerzon i området vid den fjärde ventrikeln. Dimenhydrinat verkar alltså främst på det centrala vestibulära systemet.

På grund av sina kalciumantagonistegenskaper verkar cinnarizin huvudsakligen som ett vestibulärt sedativum genom hämning av kalciuminflödet till de vestibulära sensoriska cellerna. Cinnarizin verkar alltså huvudsakligen på det perifera vestibulära systemet.

Det är känt att både cinnarizin och dimenhydrinat är effektiva vid behandling av vertigo. Kombinationsprodukten är effektivare än de enskilda substanserna i den undersökta populationen.

Produkten har inte utvärderats vid åksjuka.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Dimenhydrinat frisätter snabbt sin difenhydramindel efter oral administrering. Difenhydramin och cinnarizin absorberas snabbt från mag-tarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av cinnarizin och difenhydramin uppnås inom 2–4 timmar hos människa. Elimineringshalveringstiderna i plasma för båda substanserna ligger mellan 4–5 timmar när de ges antingen ensamma eller som kombinationsprodukten.

Metabolism

Cinnarizin och difenhydramin metaboliseras i stor utsträckning i levern. Metabolismen av cinnarizin involverar ringhydroxyleringsreaktioner som delvis katalyseras av CYP2D6- och N-dealkyleringsreaktioner med låg specificitet för CYP-enzym. Den huvudsakliga metabolismen för difenhydramin är sekventiell N-demetylering av den tertiära aminen. Studier på humana levermikrosomer in vitro indikerar medverkan av olika CYP-enzym, inklusive CYP2D6.

Eliminering

Cinnarizin elimineras huvudsakligen via feces (40–60 %) och i mindre utsträckning även via urin främst i form av metaboliter som är konjugerade med glukuronsyra. Den huvudsakliga elimineringsvägen för difenhydramin är via urinen, främst i form av metaboliter, där den deaminerade substansen, difenylmetoxiättiksyra, är den dominerande metaboliten (40–60 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data från gängse studier avseende toxicitet vid upprepade doser med kombinationen cinnarizin och dimenhydrinat, fertilitet vid cinnarizin eller dimenhydrinat, embryofetal utveckling vid dimenhydrinat samt teratogenicitet vid cinnarizin visade inte några särskilda risker för människa. I en studie på råttor minskade cinnarizin kullstorleken, ökade antalet resorberade foster och minskade ungarnas födelsevikt.

Den gentoxiska och karcinogena potentialen hos kombinationen cinnarizin/dimenhydrinat har inte till fullo utvärderats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Majsstärkelse
Hypromellos
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande 20, 30, 50 eller 100 tabletter.
Tabletterna är förpackade i PA-Al-PVC/Al-blisters innehållande 10 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medochemie Ltd
Constantinoupoleos 1-10
Limassol 3011, Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 57574

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-11-05 / 2024-03-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-20