

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AZALONUM 20 mg/40 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 20 mg cinarizina i 40 mg dimenhidrinata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do bjelkaste, okrugle, bikonveksne tablete promjera 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje simptoma vrtoglavice različitog porijekla.
AZALONUM je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe

1 tableta tri puta dnevno.

Općenito, vrijeme liječenja ne bi trebalo trajati dulje od 4 tjedna. Liječnik će odlučiti da li je potrebno dulje liječenje.

Starije osobe

Doziranje kao u odraslih.

Oštećenje bubrega

- AZALONUM se mora koristiti pažljivo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega;
- AZALONUM se ne bi trebao koristiti u bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 25 ml/min (teško oštećenje bubrega).

Oštećenje jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre. AZALONUM se ne bi trebao davati bolesnicima s teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka AZALONUM u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

AZALONUM tablete treba progutati s nešto tekućine, nakon obroka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, difenhidramin ili druge antihistaminike slične strukture ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Difenhidramin se u potpunosti izlučuje putem bubrega, te su bolesnici s teškim oštećenjem bubrega bili isključeni iz kliničkog razvojnog programa. AZALONUM ne bi trebali uzimati bolesnici s klirensom kreatinina ≤ 25 ml/min (teško oštećenje bubrega).
- Budući da se obje djelatne tvari lijeka AZALONUM najvećim dijelom metaboliziraju u jetri pomoću enzima citokroma P450, koncentracije u plazmi nepromijenjenog lijeka i njihovi poluvijekovi će biti povišeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Ovo je dokazano za difenhidramin u bolesnika s cirozom. AZALONUM stoga ne bi trebali uzimati bolesnici s teškim oštećenjem jetre.
- AZALONUM ne bi trebali uzimati bolesnici s glaukomom uskog kuta, konvulzijama, sumnjom na povišeni intrakranijalni tlak, bolesnici koji zloupotrebljavaju alkohol ili imaju retenciju urina zbog uretroprostatskog poremećaja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- Cinarizin/dimenhidrinat ne smanjuje značajno krvni tlak; međutim, treba ga koristiti s oprezom u bolesnika s hipotenzijom.
- AZALONUM se treba uzimati nakon obroka kako bi se što je više moguće smanjila iritacija želuca.
- AZALONUM se mora koristiti s oprezom u bolesnika sa stanjima koja se mogu pogoršati antikolinergijskom terapijom, npr. povišeni intraokularni tlak, piloroduodenalna opstrukcija, hipertrofija prostate, hipertenzija, hipertireoidizam ili teška koronarna bolest srca.
- Potreban je oprez kada se AZALONUM primjenjuje u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

- Antikolinergijski i sedativni učinci cinarizina/dimenhidrinata mogu biti potencirani inhibitorima monoamino oksidaze. Prokarbazin može pojačati učinak lijeka AZALONUM.
- Kao i drugi antihistaminici, AZALONUM može potencirati sedativne učinke depresiva SŽS-a uključujući alkohol, barbiturate, narkotičke analgetike i trankvilizatore. Bolesnike treba savjetovati da izbjegavaju konzumaciju alkohola. AZALONUM također može pojačati učinke antihipertenziva, efedrina i antikolinergika poput atropina i tricikličkih antidepresiva.
- AZALONUM može maskirati ototoksične simptome povezane s aminoglikozidnim antibioticima i maskirati odgovor kože na alergijske kožne testove.
- Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji produljuju QT interval na EKG-u (poput antiaritmika iz skupine Ia i skupine III).
- Informacije o potencijalnim farmakokinetičkim interakcijama s cinarizinom i difenhidraminom i drugim lijekovima su ograničene. Difenhidramin inhibira metabolizam posredovan enzimom CYP2D6 te se preporučuje oprez ako se AZALONUM kombinira sa supstratima ovog enzima, posebno onima s uskim terapijskim rasponom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost lijeka AZALONUM u trudnoći nije utvrđena. Ispitivanja na životinjama su nedostatna vezano uz učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Teratogeni rizik pojedinih djelatnih tvari dimenhidrinata/difenhidramina i cinarizina je nizak. Nije primijećen teratogeni učinak u ispitivanjima na životinjama.

Nema podataka o primjeni lijeka AZALONUM u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna vezano uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Na temelju iskustva u ljudi sumnja se da dimenhidrinat ima oksitocički učinak i može skratiti porod.

Ne preporučuje se primjena lijeka AZALONUM tijekom trudnoće.

Dojenje

Dimenhidrinat i cinarizin se izlučuju u majčino mlijeko. AZALONUM se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nije poznato.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AZALONUM može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. AZALONUM može uzrokovati omamljenost, posebno na početku liječenja. Bolesnici pogođeni ovom nuspojavom ne bi smjeli upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su somnolencija (uključujući omamljenost i umor) koja se javila u otprilike 8% bolesnika i suha usta u otprilike 5% bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Ove reakcije su obično blage i nestaju unutar nekoliko dana, čak i ako se liječenje nastavi. Učestalost nuspojava povezanih s lijekom AZALONUM u kliničkim ispitivanjima i u spontanim prijavama je navedena u sljedećoj tablici.

Tablični popis nuspojava:

Učestalost nuspojave	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1 000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1 000	Vrlo rijetko < 1/10 000
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Leukopenija Trombocitopenija Aplastična anemija
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti (npr. kožne reakcije)	
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija Glavobolja	Parestezije Amnezija Tinitus Tremor Nervoza Konvulzije		
Poremećaji oka			Poremećaji vida	
Poremećaji	Suha usta	Dispepsija		

Učestalost nuspojave	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1 000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1 000	Vrlo rijetko < 1/10 000
probavnog sustava	Bol u abdomenu	Mučnina Proljev		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Znojenje Osip	Fotoosjetljivost	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Problemi s mokrenjem	

Nadalje su moguće sljedeće nuspojave povezane s dimenhidrinatom i cinarizinom (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Dimenhidrinat:

- paradoksalno uzbuđenje (posebno u djece),
- pogoršanje postojećeg glaukoma uskog kuta,
- reverzibilna agranulocitoza.

Cinarizin:

- konstipacija,
- dobivanje na težini,
- stezanje u prsnom košu,
- kolestatska žutica,
- ekstrapiramidalni simptomi,
- reakcije na koži slične lupusu,
- lichen planus.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave; navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja lijekom AZALONUM uključuju omamljenost, omaglicu i ataksiju uz antikolinergijske učinke poput suhih usta, navale crvenila lica, dilatiranih zjenica, tahikardije, pireksije, glavobolje i urinarne retencije. Mogu se pojaviti konvulzije, halucinacije, uzbuđenje, respiratorna depresija, hipertenzija, tremor i koma, posebno u slučajevima jakog predoziranja.

Liječenje

Za liječenje respiratorne insuficijencije ili cirkulatornog zatajenja trebaju se koristiti opće suportivne mjere. Preporučuje se ispiranje želuca s izotoničnom otopinom natrijevog klorida. Treba pažljivo pratiti temperaturu tijela, jer se može pojaviti pireksija kao posljedica intoksikacije antihistaminikom, posebno u djece.

Simptomi slični grčevima se mogu kontrolirati pažljivom primjenom kratko djelujućih barbiturata. U slučaju značajnih centralnih-antikolinergijskih učinaka, treba primijeniti

fizostigmin (nakon fizostigminskog testa) polako intravenski (ili, ako je potrebno, intramuskularno): 0,03 mg/kg tjelesne težine (odrasli najviše 2 mg, djeca najviše 0,5 mg).

Dimenhidrinat je dijalizabilan, međutim ovaj način liječenja predoziranja se ne smatra zadovoljavajućim. Dovoljna eliminacija se može postići hemoperfuzijom upotrebom aktivnog ugljena. Nisu dostupni podaci o dijalizabilnosti cinarizina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Sredstva protiv vrtoglavice, kombinacije cinarizina; ATK oznaka: N07CA52.

Dimenhidrinat, kloroteofilinska sol difenhidramina, djeluje kao antihistaminik s antikolinergijskim (antimuskarinskim) svojstvima, ispoljavajući parasimpatolitičke i depresivne učinke na središnji živčani sustav. Tvar pokazuje antiemetičke te učinke protiv vrtoglavice djelovanjem na okidače kemoreceptora u području četvrte komore. Dimenhidrinat stoga djeluje pretežno na središnji vestibularni sustav.

Zbog svojih svojstava antagonista kalcija, cinarizin djeluje uglavnom kao vestibularni sedativ inhibicijom priljeva kalcija u vestibularne osjetilne stanice. Cinarizin stoga djeluje pretežno na periferni vestibularni sustav.

I cinarizin i dimenhidrinat su poznati po učinkovitosti u liječenju vrtoglavice. Kombinacija lijeka je učinkovitija od pojedinih tvari u ispitivanoj populaciji.

Lijek nije bio evaluiran za bolesti putovanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Dimenhidrinat brzo oslobađa dio difenhidramina nakon peroralne primjene. Difenhidramin i cinarizin se brzo apsorbiraju iz probavnog sustava. Najviše koncentracije u plazmi (C_{max}) cinarizina i difenhidramina se postižu unutar 2-4 sata u ljudi. Poluvijek eliminacije u plazmi za obje tvari je u rasponu od 4-5 sati, kada se daju zasebno ili kao kombinirani lijek.

Biotransformacija

Cinarizin i difenhidramin se najvećim dijelom metaboliziraju u jetri. Metabolizam cinarizina uključuje reakcije hidroksilacije prstena djelomično katalizirane s CYP2D6 i reakcije N-desalkilacije CYP-enzima niske specifičnosti. Glavni put u metabolizmu difenhidramina je sekvencijalna N-demetilacija tercijarnog amina. Ispitivanja u mikrosomima ljudske jetre in vitro su ukazala na uključenost različitih CYP-enzima, uključujući CYP2D6.

Eliminacija

Cinarizin se uglavnom eliminira fecesom (40-60%) te u manjem omjeru urinom, uglavnom u obliku metabolita konjugiranih s glukuronskom kiselinom. Glavni put eliminacije difenhidramina je urinom, uglavnom u obliku metabolita, s deaminiranim spojem, s difenilmetoksi acetatnom kiselinom, kao glavnim metabolitom (40-60%).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temeljenu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kombinacije cinarizina i dimenhidrinata, plodnosti s cinarizinom ili dimenhidrinatom, embrio/fetalnog razvoja s dimenhidrinatom i teratogenosti s cinarizinom,. U jednom ispitivanju na štakorima, cinarizin je smanjio veličinu legla, povećao broj resorbiranih

fetusa i smanjio porođajnu težinu mladunaca.

Genotoksični i karcinogeni potencijal kombinacije cinarizina/dimenhidrinata nije u potpunosti ocijenjen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalična
Karmelozanatrij, umrežena
Kukuruzni škrob
Hipromeloza
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Talk
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonske kutije koje sadrže 20, 30, 50 i 100 tableta.
Tablete su pakirane u PA-Al-PVC/Al blistere koji sadrže 10 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cipar

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-079650282

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

06. svibanj 2019./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.07.2020.