

6. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dimenhydrinat "Galenica", sublinguale resoribletter**

**0. D.SP.NR.**

 28835

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dimenhydrinat "Galenica"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver sublingual resoriblet indeholder 50 mg dimenhydrinat.

 Hver sublingual resoriblet indeholder ikke mindre end 26,5 mg og ikke mere end 27,75 mg diphenhydramin og ikke mindre end 22,0 mg og ikke mere end 23,25 mg 8-chlorotheophyllin.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Sublingual resoriblet.

 Hvide, runde, bikonvekse, sublinguale resoribletter, 9,0 mm ±0,1 mm i diameter og 4,5 ±0,2 mm i tykkelse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Forebyggelse og behandling af transportsyge hos voksne og unge > 12 år og med en legemsvægt på > 45 kg.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 Unge over 12 år og med en legemsvægt på mere end 45 kg: 1-2 sublinguale resoribletter 3 gange dagligt (svarende til 150-300 mg Dimenhydrinat Galenica). Den daglige dosis bør ikke overstige 300 mg Dimenhydrinat Galenica.

 Unge og voksne med en legemsvægt på mere end 56 kg: 1-2 sublinguale resoribletter 3 eller 4 gange dagligt (svarende til 150-400 mg Dimenhydrinat Galenica). Den daglige dosis bør ikke overstige 400 mg Dimenhydrinat Galenica.

 De maksimale doser må ikke overskrides.

Til at forebygge transportsyge bør den første dosis tages mindst 30‑60 minutter før rejsen påbegyndes. Dosis kan gentages undervejs på rejsen.

Administration

Dimenhydrinat Galenica administreres sublingualt uden vand.

Må ikke tygges eller sluges.

Der bør være et interval på mindst 6 timer mellem to doser.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed overfor det aktive stof dimenhydrinat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Akut astma
* Fæochromocytom
* Porphyri
* Kramper (eklampsi, epilepsi)
* Overfølsomhed overfor antihistaminerge lægemidler
* Risiko for lukket vinkel glaukom
* Risiko for urinretention på grund af sygdomme i urethra/prostata
* Kardiel arytmi (f.eks Wolff-Parkinson-Whites syndrom)

Generelt må den aktive ingrediens i Dimenhydrinat Galenica 50 mg sublinguale resoribletter (dimenhydrinat) ikke anvendes til patienter med en legemsvægt på mindre end 6 kg.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Dimenhydrinat Galenica bør tages efter et måltid for at minimere maveirritation.

 Dimenhydrinate Galenica bør kun anvendes med særlig forsigtighed under tilstedeværelse af forhold som:

* Leverinsufficiens, da dimenhydrinat metaboliseres i leveren (se pkt. 5.2)
* Svær nyreinsufficiens, da akkumulering af dimenhydrinat kan forekomme. Dimenhydrinats metabolitter udskilles via nyrerne (se pkt. 5.2).
* Hypokaliæmi, hypomagnesæmi: Hypokaliæmi er en risikofaktor for udvikling af forlængelse af QT-intervallet. Hypomagnesæmi er en uafhængig indikator for øget dødelighed hos patienter med hjertesygdomme. Da især højere doser dimenhydrinat kan føre til forlængelse af QT-intervallet med alvorlige konsekvenser, bør der udvises særlig forsigtighed hos patienter med hypokaliæmi, hypomagnesæmi, bradykardi, medfødt langt QT-syndrom eller andre klinisk signifikante hjertesygdomme (især koronararteriesygdom, ledningsforstyrrelser). Derfor må Dimenhydrinat Galenica 50 mg sublinguale resoribletter også kun anvendes med særlig forsigtighed i tilfælde af samtidig brug af lægemidler, som også forlænger QT-intervallet (f.eks. antiarytmika klasse IA eller III, antibiotika, malariamidler, antihistaminer, neuroleptika) eller føre til hypokaliæmi.
* Parkinsons sygdom, da virkningen af antikolinerge lægemidler mod Parkinsons sygdom kan øges (se pkt. 4.5)

 Dimenhydrinat Galenica 50 mg sublinguale resoribletter bør anvendes med forsigtighed til patienter (især hos ældre) med tilstande, der kan blive forværret af behandling med antikolinerge midler, f.eks. forhøjet intraokulært tryk, pyloroduodenal obstruktion, prostatahypertrofi, hypertension, ortostatisk hypotension, hyperthyroidisme, svimmelhed, sedation, kronisk forstoppelse (risiko for paralytisk ileus) eller alvorlig koronar hjertesygdom.

Dimenhydrinat Galenica bør ikke anvendes i tilfælde af bronkial astma.

Særlige forsigtighedsregler skal tages ved kombination med visse ototoksiske antibiotika, da dimenhydrinat kan maskere symptomerne på ototoksicitet.

Det anbefales ikke at indtage alkoholiske drikke eller indtage lægemidler, der indeholder alkohol under behandlingen (se pkt. 4.5).

Ved længerevarende behandling kan udviklingen af narkotikamisbrug ikke udelukkes. Af denne grund bør Dimenhydrinate Galenica 50 mg sublinguale resoribletter kun anvendes i kort tid, hvis det er muligt.

Efter længere tids daglig indtagelse kan søvnforstyrrelser forekomme midlertidigt grundet pludselig seponering af behandlingen. Derfor bør behandlingen i disse tilfælde afsluttes ved gradvist at reducere dosis.

**Børn og unge**

Overdoser med dimenhydrinat, det aktive stof i Dimenhydrinat Galenica 50 mg sublinguale resoribletter, kan være livstruende, især hos børn, og skal undgås. Derfor må Dimenhydrinat Galenica 50 mg sublinguale resoribletter ikke anvendes til børn under 12 år eller med en legemsvægt på mindre end 45 kg.

Andre doseringsformer og styrker med dimenhydrinat er tilgængelige for børn med lavere vægt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Alkohol

 Alkohol kan forstærke den sløvende effekt af H1 antihistaminer. Det kan være farligt at føre motorkøretøjer og betjene maskiner på grund af nedsat årvågenhed.

 Undgå alkoholiske drikke og lægemidler, der indeholder alkohol.

 Andre lægemidler

 Atropin og stoffer, der indeholder atropin (tricykliske antidepressiva, andre antikolinerge lægemidler til behandling af parkinsonisme, atropin antispasmolytika, disopyramid, phenotiazin neuroleptika): de antikolingere effekter kan blive forstærket, hvilket kan føre til urinretention, forstoppelse og mundtørhed.

 Andre midler, der virker supprimerende på centralnervesystemet

 Derivater af morfin (analgetika, antitussiva og substitutionsbehandling); benzodiazepiner; barbiturater; andre beroligende lægemidler end benzodiazepiner; hypnotika; neuroleptika; sederende antidepressiva; baklofen; thalidomid: kan forstærke de sedative effekter af centralnervesystemet. Det kan være farligt at føre motorkøretøjer og betjene maskiner på grund af nedsat årvågenhed.

 Den antikolinerge og sløvende effekt af Dimenhydrinat "Galenica" kan blive forstærket af monoaminoxidasehæmmere. Procarbazin kan forstærke effekten af Dimenhydrinat "Galenica". Dimenhydrinat "Galenica" kan maskere de ototoxiske symptomer forbundet med aminoglykosidantibiotika og maskere hudens reaktion på allergitests.

 Samtidig indgivelse af lægemidler, der forlænger QT-intervallet på EKG’et (såsom Klasse Ia og Klasse III-antiarytmika) bør undgås.

 Diphenhydramin hæmmer CYP2D6 medieret metabolisme og der bør udvises forsigtighed hvis Dimenhydrinat "Galenica" kombineres med substrater til dette enzym, især hvis disse har et snævert terapeutisk interval.

 Dimenhydrinat "Galenica" forstærker effekten af adrenalin, noradrenalin og andre sympatomimetika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Fertilitet

 Der foreligger ingen data (se pkt. 5.3).

 Graviditet

 Der foreligger ikke enstemmige data vedrørende sikkerhed ved brug af dimenhydrinat under graviditeten. I et prospektivt forsøg med gravide kvinder fremkom der ikke evidens for en sammenhæng mellem behandling med dimenhydrinat og misdannelser. Et andet forsøg beskrev en sammenhæng mellem kardiovaskulære defekter eller inguinal hernie med eksponering af Dimenhydrinat "Galenica" under graviditeten.

 Et case-kontrol-studie inkluderede 38.151 nyfødte børn uden medfødte misdannelser og 22.843 med medfødte misdannelser hvor af i alt 2.640 børn var udsat for dimenhydrinat. Der blev ikke påvist tegn på teratogenecitet ved brug af dimenhydrinat. Der er ingen tegn på, at behandling med Dimenhydrinat "Galenica" medfører en højere abortrate under første trimester af graviditeten. Dimenhydrinat kan stimulere præmature sammentrækninger af livmoderen og øge risikoen for tidlig fødsel. Data fra dyreforsøg med dimenhydrinat er utilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

 Dimenhydrinat "Galenica" bør kun anvendes under graviditet, hvis en anden terapi uden lægemiddel eller en behandling med andre, sikre lægemidler ikke er effektiv. Dimenhydrinat "Galenica" bør ikke anvendes under tredje trimester af graviditeten, da det kan starte premature sammentrækninger af livmoderen.

 Amning

 Dimenhydrinat udskilles i modermælken. Der foreligger ingen data vedrørende brugen af dimenhydrinat ved amning. Da uønskede effekter hos det ammende barn, såsom øget irritabilitet, ikke kan udelukkes, bør enten behandling med Dimenhydrinat "Galenica" ophøre eller amning ophøre.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Mærkning.

 Dimenhydrinat "Galenica" kan forårsage søvnighed. Alkoholindtagelse eller brug af anden medicin, der indeholder alkohol, kan forstærke denne effekt. Forsigtighed er påkrævet, hvis der køres eller føres maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 *Sammenfatning af sikkerhedsprofilen*

 Bivirkningerne af dimenhydrinat opstår generelt på grund af de centrale og perifere antikolinerge virkninger af dimenhydrinat. Afhængigt af den individuelle følsomhed og den dosis, der tages, forekommer følgende bivirkninger meget hyppigt - især i begyndelsen af behandlingen: døsighed, hovedpine og muskelsvaghed. Disse bivirkninger kan stadig føre til funktionsnedsættelse den følgende dag.

 *Tabellarisk oversigt over bivirkninger*

 Dimenhydrinat Galenicas bivirkninger stammer fra dets farmakologiske aktivitet af variabel intensitet og er måske eller måske ikke relateret til dosis.

 Bivirkninger er listet i forhold til MedDRAs systemorganklasse og hyppighed.

 Hyppigheden er defineret som følger: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), Meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Frequency** |
|  | **Meget almindelig (≥ 1/10)** | **Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig (≥ 1/1,000 til < 1/100)** | **Sjælden (≥ 1/10,000 til < 1/1,000)** | **Meget sjælden (< 1/10,000)** | **ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  |  | Leukopeni, neutropeni, Trombocyto-peni, Hæmolytisk anæmi |  |
| **Immunsy-stemet** |  |  |  | Urticaria, Ødem, Anafylaktiske reaktioner |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  |  | Angst |  |  |
| **Nervesy-stemet** | Somnolens,Hovedpine,Sløvhed | Sedation,Mydriasis | Svækket hukommelse,Balanceforstyr-relser, Svimmelhed,Nedsat koncentration,Koordinationsbesvær, Konfusion, Hallucinatio-ner, Humørsving-ninger, Søvnløshed, Svimmelhed,Myasthenia | Sløret syn,Ortostatisk syndrom,Rastløshed,Agitation,Nervøsitet,Tremor | Ekstrapyramidale symptomer | Stop af mælkeproduktion |
| **Hjerte** |  | Takykardi |  |  |  | Hjertebanken |
| **Luftveje, thorax og mediasti-num** |  | Tilstoppet næse |  |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Tørre slimhinder |  | Constipation |  | e.g. smerter i øvre abdomen, opkastning, diarré |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  |  | Leverfunktionsforstyrrelser (icterus, kolestatisk gulsot) |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | Erythem,Eksem, Angioødem,Purpura, Allergisk dermatitis |  | Fotosensitivitet |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskelsvag-hed |  |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje**  |  | Urinretention |  |  |  |  |
| **Undersøgel-ser** |  |  | Øget intraokulært tryk |  |  | Forlængelse af QT-interval i ECG’et |

Dimenhydrinat Galenica kan forårsage forbigående følelsesløshed af tungen ved sublingual administration.

Pædiatrisk population

Der er en risiko, især hos børn, for forekomsten af paradoksale reaktioner såsom rastløshed, agitation, søvnløshed, angst eller rysten.

Ældre

Lejlighedsvis forekommer balanceforstyrrelser, forvirring, svimmelhed, hukommelses- eller koncentrationsforstyrrelser, som oftere observeres hos ældre.

Indberetning af formodede bivirkninger

 Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

 Lægemiddelstyrelsen

 Axel Heides Gade 1

 DK-2300 København S

 Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Symptomer og tegn på overdosering med dimenhydrinat kan være sløvhed, hyperpyreksi og antikolinerge effekter. Ved højere doser, og især hos børn, kan der forekomme tegn på CNS-stimulation såsom hallucinationer og kramper; ved store doser kan koma og kardiovaskulært kollaps forekomme.

 Behandling

 Behandling af overdosering bør være symptomatisk og understøttende. Det kan være nyttigt at fremkalde hurtig tømning af mavesækken (ventrikeltømning) og, i tilfælde af akut forgiftning, brug af aktivt kul. Kramper kan blive kontrolleret med diazepam eller thiopental. Intravenøs brug af physostigmin kan være effektfuld til at modvirke alvorlige antikolinerge symptomer.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihistaminer til systemisk brug. ATC-kode: A 04 A.

 Dimenhydrinat: H1 antihistaminergt stof med ethanolaminstruktur, der er karakteriseret ved:

* En udtalt sederende effekt ved normale doser, der skyldes en central histaminerg og adrenolytisk effekt;
* Brugen af perifære antikolinerge effekter til forebyggelse og behandling af transportsyge;
* En perifær adrenolytisk effekt, der er i stand til at genetablere hæmodynamisk status (risiko for ortostatisk hypotension).

 Antihistaminer har den fælles egenskab, gennem mere eller mindre reversibel kompetitiv antagonisme, evnen til at modvirke histamins effekt i især huden, bronkier, tarme og blodkar.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Dimenhydrinat dissocierer til diphenhydramin og 8-chlorotheophyllin ved administration. Diphenhydramin er den aktive metabolit og absorberes let gennem mave-tarmkanalen med en biotilgængelighed på 42 til 62 %. Maksimal plasmakoncentration (Cmax) af diphenhydramin nås i mennesker indenfor 2 til 3 timer. Varigheden af aktiviteten er mellem 4 til 8 timer.

 Lægemidlet fordeles i vid udstrækning i kroppen, inklusiv CNS, med proteinbinding fra 78 til 98,5 %. Fordelingsvolumen varierer fra 3,3 til 6,8 l/kg og ca. 14 l/kg hos ældre (varierer mellem 7 til 20 l/kg). Det høje fordelingsvolumen, der typisk ses hos H1 antihistaminer, skyldes molekylernes fedtopløselighed.

 Diphenhydramin undergår udtalt first-pass lever N-demetylering via CYP2D6; mindre demetylering via CYP1A2, 2C9 og 2C19; og mindre metabolisering i lunge- og nyrevæv.

 Diphenhydramin udskilles i urinen som metabolitter og uomdannet lægemiddel. Plasmaclearance varierer fra 600 til 1300 ml/min og halveringstiden for elimination er 5 timer hos børn (varierer fra 4 til 7 timer); 9 timer hos voksne (varierer fra 7 til 12 timer) og 13,5 timer hos ældre (varierer fra 9 til 18 timer).

 I et sammenlignende biotilgængelighedsforsøg med dimenhydrinat 50 mg sublinguale resoribletter overfor 15 ml sirup (49,5 mg/15 ml) i 24 raske frivillige, blev der observeret sammenlignelig absorption af diphenhydramin og Cmax koncentrationer et stykke over det terapeutiske niveau i blodet på 30 ng/ml ved 2,8 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Begrænset erfaring fra dyreforsøg med enkelt- og flergangsdoseringer viser ingen yderligere, specifikke farer for mennesker, udover hvad der allerede er nævnt andetsteds i dette produktresumé.

 Elektrofysiologiske *in-vitro* forsøg med koncentrationer, der overstiger den terapeutisk effektive dosis med en faktor på ca. 40 viser, at diphenhydramin blokerer den hurtige forsinkede udadstrømmende (rapid delayed rectifier) K+-kanal og forlænger varigheden af aktionspotentialet. Diphenhydramin har derfor potentialet til at inducere torsade de pointes-arytmier, hvis der er yderligere medvirkende faktorer. Dette understøttes af et enkelt rapporteret tilfælde med diphenhydramin.

 Dimenhydrinat er testet *in-vitro* for mutagene effekter. Forsøgene viste ingen relevante indikationer på mutagene effekter.

 Der er ingen data for carcigenocitet i langtidsforsøg med dimenhydrinat.

 Carcigenocitetsforsøg med diphenhydramin viste ingen tegn på tumor-inducerende potentiale i mennesker.

 Reproduktionstoksikologi

 Dimenhydrinat er ikke undersøgt tilstrækkeligt i reproduktionstoksikologiske forsøg. Dyreforsøg på embryo- og føtaltoksicitet med dimenhydrinat var negative, men mængden af data var utilstrækkelig. Dyreforsøg er ikke udført for at vurdere risikoen for forringelse af fertiliteten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Metacrylsyre-methylmetacrylat copolymer (1:1) (Eudragit L100)

 Mikrokrystallinsk cellulose

 Mannitol

 Natriumstivelsesglycolat (type A)

 Vaniljesmag

 Saccharin

 Silica, kolloid vandfri

 Magnesiumstearat

 Levomenthol

 Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 En æske indeholder et passende antal af PA/Alu/PVC-Aluminiumsfolie (Alu-Alu) blisterkort med 4, 10, 20 sublinguale resoribletter.

 En æske indeholder hvide uigennemsigtige HDPE-flasker med børnesikrede skruelåg (PP) og monteret med tørrekapsel med hvid lav-densitets polyethylen, der indeholder 2 gram silica gel (amorf silicondioxid), indeholdende 30 sublinguale resoribletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 GALENICA SA

 4, Eleftherias str.

 145 64 Kifisia

 Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 52602

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 29. juni 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. maj 2024