

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zonat 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Zonat 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett Zonat 12,5 mg inneholder 12,5 mg doksylaminhydrogensuksinat.

Hver tablett Zonat 25 mg inneholder 25 mg doksylaminhydrogensuksinat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt for Zonat 12,5 mg:

Kochenillerød A (E124) 0,02 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Zonat 12,5 mg: Avlange, rosa tabletter.

Zonat 25 mg: Avlange, hvite tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kortvarig symptomatisk behandling av forbigående insomnia (søvnvansker) hos voksne over 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (over 18 år)

Til peroral bruk.

For Zonat 12,5 mg er anbefalt dose 1 til 2 tabletter daglig (12,5 mg til 25 mg) som tas 30 minutter før leggetid.

For Zonat 25 mg er anbefalt dose 1 tablett daglig (25 mg) som tas 30 minutter før leggetid.

Ved tilfeller av døsighet i løpet av dagen, bør dosen reduseres fra 25 mg til 12,5 mg, eller dosen bør tas tidligere på kvelden for å være sikker på at det har gått minst 8 timer før oppvåkning.

Den maksimale døgndosen skal ikke overstige 25 mg (2 tabletter av Zonat 12,5 mg eller 1 tablett av Zonat 25 mg).

Behandlingsvarigheten bør være så kortvarig som mulig, og kan variere fra noen få dager til 1 uke.

Dette legemidlet skal ikke administreres lengre enn en 7 dagers periode, med mindre det vurderes som nødvendig av behandlende lege.

Pediatrisk populasjon

Zonat er ikke anbefalt til barn eller ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt av doksylamin til behandling av søvnproblemer hos barn eller ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Voksne over 65 år er mer utsatt for andre tilstander som kan kreve reduksjon av legemiddeldosen (se pkt. 4.4). Anbefalt startdose er 1 tablett av Zonat 12,5 mg daglig administrert 30 minutter før leggetid. Dosen kan økes til 2 tabletter av Zonat 12,5 mg daglig eller 1 tablett av Zonat 25 mg dersom startdosen ikke gir en optimal behandling av søvnvansker. Dersom det oppstår bivirkninger bør dosen være 1 tablett av Zonat 12,5 mg daglig. Effekt av behandling bør vurderes jevnlig av legen.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Det foreligger ikke data hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon. Pasienter med nyre- og/eller leversykdom kan ha en høyere risiko for bivirkninger av doksyamin, på grunn av akkumulering av legemiddel og metabolitt. Doksyamin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon, samt terminal nyresvikt, og bør unngås hos pasienter med moderat nedsatt nyre- og leverfunksjon. Dosereduksjon til et maksimalt daglig doseinntak på 12,5 mg er anbefalt hos pasienter med lett nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Tablettene bør tas 30 minutter før leggetid med tilstrekkelig mengde væske (helst vann).

Zonat kan tas før eller etter måltid, da det ikke fører til noen betydelig forskjell i biotilgjengeligheten av legemiddelet (se pkt. 5.2).

Zonat skal ikke tas samtidig med alkohol (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor doksyaminhydrogensuksinat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- Overfølsomhet overfor andre antihistaminer. Mulighet for kryssreaksjoner med andre antihistaminer må tas i betraktning. H₁-antihistaminer må derfor ikke brukes hos pasienter som har utviklet overfølsomhet overfor andre typer av antihistaminer.
- Astma
- Kronisk bronkitt
- Lungemfysem
- Glaukom
- Prostatahypertrofi
- Magesår med stenose
- Pyloroduodenal obstruksjon
- Blærehalsobstruksjon
- Alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon
- Samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)
- Samtidig bruk av sterke cytokrom P450-hemmere. Dette inkluderer SSRI (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin), makrolider (klaritromycin, erytromycin, telitromycin), antiarytmika (amiodaron), antivirale proteasehemmere (indinavir, ritonavir, telaprevir) og antimykotika i azolgruppen (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), terbinafin, kinidin, nefazodon, bupropion og gemfibrozil
- Zonat er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Zonat er ikke anbefalt til bruk i perioder lengre enn 7 dager, med mindre det vurderes nødvendig av behandlende lege.

Dersom søvnighet på dagtid forekommer, er det anbefalt å redusere dosen (se pkt. 4.2) eller å ta dosen tidligere slik at man sikrer at det vil ha gått minst 8 timer før en våkner opp.

Nedsatt lever-/nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- og leverfunksjon.

Krampeanfall

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med epilepsi, da antihistaminer noen ganger kan føre til hypereksitabilitet, selv ved terapeutiske doser, og derfor kan senke terskelen for krampeanfall.

Hjertesykdom

Pasienter med hjertesvikt bør behandles med forsiktighet. Spesiell forsiktighet er nødvendig ved behandling av pasienter med arteriell hypertensjon, da antihistaminer kan øke blodtrykket. Forsiktighet er også anbefalt hos pasienter med forlenget QT-intervall, selv om denne effekten ikke har blitt observert med doksyamin, kan andre antihistaminer forlenge dette intervallet.

Auditiv funksjon

Doksyamin kan maskere den ototoksiske effekten av enkelte legemidler (bl.a. parenterale aminoglykosider, karboplatin, cisplatin, klorokin og erytromycin). Hørselsfunksjonen bør derfor sjekkes regelmessig.

Dehydrering

H₁-antihistaminer kan forverre symptomer på dehydrering og heteslag, på grunn av nedsatt svetting, forårsaket av antikolinerge effekter.

Samtidig bruk av andre CNS-dempende legemidler

Alkoholinntak bør unngås under behandling (se pkt. 4.5).

Doksyamin kan gi tilleggseffekt på sentralnervesystemet (CNS) ved samtidig inntak av alkohol, hypnotika, beroligende midler og andre legemidler som har CNS-dempende effekt. Dessuten kan den antikolinerge effekten av antihistaminer forsterkes hvis stoffet brukes med antikolinergika eller trisykliske antidepressiva (se pkt. 4.5).

Eldre

Forsiktighet skal utvises hos pasienter over 65 år, på grunn av økt risiko for bivirkninger. Effekten av behandlingen bør evalueres regelmessig (se pkt. 4.2).

Den antikolinerge effekten av doksyaminsuksinat framtrer vanligvis som munntørrehet, forstoppelse, urinretensjon og tåkesyn, mens kan også øke søvnighet på dagtid og svimmelhet (vertigo). Økt risiko for fall har også blitt observert hos eldre (se pkt. 4.8).

Antihistaminer har ofte antikolinerg aktivitet, som eldre pasienter er spesielt følsomme for. Behandling med antihistaminer bør gis med forsiktighet, hvis nødvendig, hos pasienter med underliggende tilstander som trolig vil bli forverret av antikolinerg aktivitet, for eksempel urinretensjon eller obstruksjon, trangvinkelglaukom, ubehandlet intraokulær hypertensjon, eller ukontrollert primær åpenvinkelglaukom og gastrointestinale obstruktive lidelser.

Andre tilstander som krever forsiktighet

- Hypokalemi eller andre elektrolyttforstyrrelser
- Urinretensjon

Grapefruktjuice

Det er ukjent om grapefruktjuice hemmer metabolismen av doksyamin. Pasienten oppfordres til å unngå grapefrukt ved bruk av doksyamin.

Effekter av doksyamin på farmakokinetikken til andre legemidler

Det er begrenset kunnskap om doksyamin sitt potensial til å hemme metabolismen av andre legemidler. Derfor bør legemidler med en smal terapeutisk indeks ikke brukes sammen med doksyamin, på grunn av risiko for økt eksponering av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Toleranse

Gjentatt bruk av hypnotika/sedativa kan resultere i tap av effekt (toleranse), til tross for at denne effekten ikke er blitt beskrevet for doksyamin.

Anterograd amnesi

Selv i terapeutiske doser kan hypnotika generere anterograd amnesi, spesielt i løpet av de første få timene etter inntak, til tross for at denne effekten ikke er blitt beskrevet for doksyamin. Risikoen øker ved høyere dosering, men kan reduseres ved tilstrekkelig lang og uavbrutt søvn (7-8 timer).

Advarsler for hjelpestoffer

Zonat 12,5 mg inneholder fargestoffet kochenillerød A (E124), som kan forårsake allergiske reaksjoner. Det kan føre til astma, spesielt hos pasienter som er allergiske overfor acetylsalisylsyre.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Alkoholinntak bør unngås under behandling med doksyamin, siden det kan forsterke effekten av doksyamin på uforutsigbar måte.

Adrenalin til behandling av hypotensjon bør ikke brukes hos pasienter som tar doksyamin, da adrenalin kan indusere en større blodtrykksfall i slike tilfeller. Imidlertid kan noradrenalin brukes til behandling av alvorlig sjokk (se pkt. 4.9).

Da flere antihistaminer er i stand til å forlenge QT-intervallet (selv om denne effekten ikke har blitt observert for doksyamin), bør samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet (f.eks. antiarytmika, enkelte antibiotika, enkelte antimalariamidler, enkelte antihistaminer, enkelte lipidsenkende legemidler og enkelte nevroleptika) helst unngås.

Samtidig administrering av cytokrom P450-hemmere (f.eks. azolderivater eller makrolider), eller legemidler som forårsaker elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi eller hypomagnesemi (f.eks. enkelte diuretika) bør helst unngås.

Antihistaminer forårsaker tilleggseffekter i kombinasjon med både alkohol og med andre sentraldepressive midler (f.eks. barbiturater, hypnotika, sedativa, angstdempende legemidler, opioidanalgetika, antipsykotiske legemidler, prokarbazin).

Antihypertensive legemidler med effekt på sentralnervesystemet, for eksempel guanabenz, klonidin eller alfa-metyldopa, kan forsterke den sedative effekten ved samtidig administrering av antihistaminer.

Den antikolinerge effekten kan forsterkes ved samtidig administrering av doksyamin med andre antikolinerge legemidler (antidepressiva, legemidler for behandling av Parkinsons sykdom, MAO-hemmere, nevroleptika, krampestillende legemidler med atropin, disopyramid).

Samtidig bruk av doksyamin med følgende legemidler bør vurderes nøye: Antihistaminer som brukes på huden (som krem, salve, spray med difenhydramin), spasmolytika (f.eks. atropin, belladonna alkaloider) og skopolamin.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til doksyamin

Enzymer som inngår i metabolismen av doksyamin er ikke kjent. Sterke hemmere av cytokrom P450 isoenzymer bør derfor ikke brukes sammen med doksyamin, på grunn av en potensiell risiko for økt

eksponering av doksylamin og dermed en høyere risiko for bivirkninger og søvnighet på dagtid. Dette inkluderer SSRI (fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin), makrolider (klaritromycin, erytromycin, telitromycin), antiarytmika (amiodaron), antivirale proteasehemmer (indinavir, ritonavir, telaprevir) og antimykotika i azolgruppen (flukonazol, ketokonazol, itraconazol), bupropion og gemfibrozil (se pkt 4.3).

Effekter av doksylamin på farmakokinetikken til andre legemidler

Det er begrenset kunnskap om doksylamin sitt potensiale til å hemme metabolismen av andre legemidler. Derfor bør legemidler med en smal terapeutisk indeks ikke brukes sammen med doksylamin, på grunn av risiko for økt eksponering av slike legemidler.

Interaksjoner med legemiddel og mat

En biotilgjengelighetsstudie utført på friske frivillige viste ingen forskjeller i legemidlets biotilgjengelighet ved administrering under fastende betingelser eller sammen med mat.

Interaksjoner med diagnostiske tester

Doksylamin kan interferere med hudtester for allergener. Det er tilrådelig med et opphold på 3 dager med dette legemidlet før slike tester utføres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Epidemiologiske studier med legemidler som inneholder doksylamin indikerer ingen teratogene effekter hos mennesker. Erfaring med bruk av doksylamin under andre og tredje trimester er utilstrekkelig. Farmakologiske effekter på fosteret kan ikke utelukkes. Prekliniske data er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det anbefales å unngå bruk av Zonat under graviditet.

Amming

Fysikalsk-kjemiske data tyder på at doksylamin utskilles i morsmelk hos mennesker. Det kan ikke utelukkes en risiko for det diende barnet, da nyfødte barn kan være mer følsomme for antihistaminreaksjoner og for paradoksal irritabilitet og eksitasjon. Doksylamin er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data på mulige effekter av doksylamin på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen effekter på fertilitet selv ved doser mye høyere enn det som er anbefalt ved klinisk praksis (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zonat har påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden Zonat induserer søvn, kan det nedsette årvåkenheten og reaksjonsevnen. Det er derfor anbefalt å unngå bilkjøring eller bruk av maskiner mens du tar denne medisinen, i hvert fall i løpet av de første dagene av behandlingen. Basert på dose og tid etter inntak, må det avgjøres om evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner fortsatt er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger forårsaket av doksylamin er generelt milde og forbigående, og er mer vanlig i løpet av de første behandlingsdagene.

De hyppigste bivirkningene er døsighet og antikolinerge effekter: Munntørrehet, forstoppelse, tåkesyn, urinretensjon, økt bronkial sekresjon og svimmelhet.

Liste over bivirkninger

Bivirkninger er listet nedenfor, rangert etter følgende frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte tilfeller

Svært vanlige

Nevrologiske sykdommer: somnolens

Vanlige:

Gastrointestinale sykdommer: munntørhet, forstoppelse

Øyesykdommer: tåkesyn

Sykdommer i øre og labyrinth: svimmelhet (vertigo)

Sykdommer i nyre og urinveier: urinretensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: økt bronkial sekresjon

Mindre vanlige:

Generell lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: asteni, perifert ødem

Gastrointestinale sykdommer: kvalme, oppkast, diaré

Hud- og underhudssykdommer: hudutslett

Sykdommer i øre og labyrinth: tinnitus

Karsykdommer: ortostatisk hypotensjon

Øyesykdommer: diplopi

Sjeldne:

Psykiatriske lidelser: rastløshet (spesielt hos eldre personer)

Nevrologiske sykdommer: tremor, krampeanfall

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytose

Andre bivirkninger som er rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data:

Generell lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: malaise (generell følelse av uvelhet)

Andre bivirkninger som har blitt beskrevet i publiserte kliniske studier med doksylamin:

Vanlige:

Nevrologiske sykdommer: svimmelhet, hodepine

Gastrointestinale sykdommer: smerter i øvre del av abdomen (mageregionen)

Generell lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: fatigue

Psykiatriske lidelser: insomnia (søvnløshet), rastløshet

Mindre vanlige:

Gastrointestinale sykdommer: dyspepsi

Generell lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: følelse av å være avslappet

Psykiatriske lidelser: mareritt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: dyspné

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Andre bivirkninger i legemiddelgruppen som generelt er beskrevet for enkelte antihistaminer (ikke spesifikt beskrevet for doksylamin):

Hjertesykdommer: arytm, palpitasjoner

Gastrointestinale sykdommer: duodenogastrisk refluks

Sykdommer i lever og galleveier: forandringer i leverfunksjon (kolestatisk gulsott)

Undersøkelser: forlenget QT-intervall i elektrokardiogram

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: nedsatt eller økt appetitt
Sykdommer i muskel, bindevev og skjelett: muskelsmerter
Nevrologiske sykdommer: koordinasjonsforstyrrelser, ekstrapyramidale forstyrrelser, parestesier, forandret psykomotorisk aktivitet
Psykiatriske lidelser: depresjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: redusert bronkial sekresjon
Hud- og underhudssykdommer: alopeci, allergisk dermatitt, hyperhidrose, fotosensitivitetsreaksjon
Karsykdommer: hypotensjon

Forekomst og alvorlighet av bivirkninger kan reduseres ved individuell dosejustering av den daglige dosen.

Personer over 65 år har en høyere risiko for bivirkninger, da de kan ha andre tilstander eller bruke andre legemidler samtidig.

Dersom bivirkninger forekommer skal dette rapporteres i bivirkningsovervåkningssystemet og, hvis nødvendig, bør behandling avbrytes.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdose av doksylamin er sjeldent livstruende. Fullstendig bedring er vanligvis oppnådd innen 24-48 timer.

Som en generell regel bør muligheten for sammensatte forgiftninger vurderes (dvs. samtidig inntak av flere legemidler).

Symptomer på overdose er døsighet, stimulering eller hemming av sentralnervesystemet, antikolinerge effekter (mydriasis, feber, munntørrehet, redusert intestinal motilitet), rødme, takykardi, hypertensjon, kvalme, oppkast, rastløshet, endret ganglag, svimmelhet, irritabilitet, sedasjon, arytmier, forvirring og hallusinasjoner. Pasienter kan lide av delirium, psykose, hypotensjon, krampeanfoll, respirasjonsdepresjon, tap av bevissthet, koma og død.

En alvorlig komplikasjon kan være rabdomyolyse, som fører til nyresvikt. Dermed, basert på fastsettelse av kreatinfosfokinase (CPK) aktivitet, er systematisk evaluering nødvendig. Disse alvorlige bivirkninger har ikke blitt beskrevet ved terapeutisk dosering, dvs. den dose som henholdsvis fører til forekomst av rabdomyolyse og død er 13 mg/kg og 25 mg/kg, som er nesten 100 ganger det terapeutiske området. Prognosen er avhengig av underliggende legemiddeltoksisitet, som kan bidra til rapportert mortalitet på ca. 5 % observert ved alvorlig rabdomyolyse. De fleste tilfellene er imidlertid milde. Dersom det ikke foreligger andre underliggende komplikasjoner, er akutt nyresvikt ved rabdomyolyse reversibel og har en god prognose, selv om bedring kan være forsinket.

Mangelen på et spesifikt antidot mot antihistamin ved overdose, betyr at behandlingen bør være symptomatisk, og av støttende karakter, med følgende mulige symptomer:

- Induksjon av oppkast.
- Ventrikkelskylling (pumping).
- Vasokonstringerende behandling av hypotensjon, slik som noradrenalin eller fenylefrin. Adrenalin bør imidlertid ikke brukes da det kan redusere det arterielle trykket ytterligere.

Ingen studier har blitt utført på bruk av hemodialyse, hemofiltrasjon eller peritoneal dialyse i forbindelse med overdose av doksylamin. Disse tiltakene kan imidlertid være av begrenset nytte da legemidlet distribueres i omfattende grad. Likevel, i tilfelle sammensatte forgiftninger ikke kan utelukkes, kan hemodialyse og peritoneal dialyse anbefales. Tvunget diurese har begrenset effekt.

Tidlig diagnose og behandling av rabdomyolyse er nødvendig for å minimere nyreskader. Rabdomyolyse induisert av doksyamin overdose behandles med aggressiv hydrering og alkalisering av urin. Aggressiv hydrering med intravenøse krystalloider, slik som natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller Ringers løsning med en hastighet på 300-500 ml/time hos voksne, er nødvendig. Per dags dato, er det ikke noen kjente forskjeller i effektivitet mellom natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning og Ringers løsning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihistaminer til systemisk bruk, aminoalkyletere, doksyamin. ATC-kode: R06A A09.

Virkningsmekanisme

Doksyamin er et etanolamin-derivat som er et antihistamin med kompetitiv, reversibel og uspesifikk antagonistisk virkning på H₁-histaminreseptorer.

Farmakodynamiske effekter

Doksyamin utøver en potent hypnotisk og sedativ effekt, samt antiemetisk og antikolinerg aktivitet. Doksyamin kan passere blod-hjerne-barrieren og virker på H₁-reseptorer i CNS, som forårsaker sedativ effekt. Det antas at den sedative effekten også kan oppstå på grunn av antagonisme av de muskarinerge- og serotonerge-reseptorene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Doksyamin reduserer innsovningstiden effektivt, og øker søvnkvaliteten og søvnvarigheten.

Den søvninduserende effekten oppnås i løpet av 30 minutter og er maksimal mellom 1-3 timer etter administrering, som tilsvarer tidspunkt for maksimal plasmakonsentrasjon. Bivirkningsprofilen til doksyamin er i hovedsak basert på farmakologiske (kombinert antikolinerg/histaminerg) og farmakokinetiske egenskaper. Ved administrering ved leggetid, kan døsighet på dagtid forekomme på grunn av halveringstiden til doksyamin. Våkenhet og yteevne dagen etter har ikke blitt spesifikt undersøkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Doksyamin er svært løselig og *in vitro* studier i Caco-2-celler indikerer høy permabilitet. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon etter oral administrering er 2-3 timer (t_{max}).

En biotilgjengelighetsstudie hos friske frivillige som fikk Zonat 25 mg filmdrasjerte tabletter, under fastende tilstand og i nærvær av mat, viste følgende farmakokinetiske resultater:

Parameter	Ved måltid		Under fastende tilstand	
	Gjennomsnitt	CV (%)	Gjennomsnitt	CV (%)
C_{max} (ng/ml)	120,99	15,0	118,21	19,2
t_{max} * (time)	2,50	41,7	2,00	27,7
AUC_t (ng·time/ml)	1712,20	26,7	1746,97	31,6
AUC_∞ (ng·time/ml)	1798,14	29,6	1830,05	33,6
AUC_{t/∞} (%)	95,84	3,2	95,91	2,2
K_{el} (time⁻¹)	0,0544	22,3	0,0553	24,4
t_{1/2el} (time)	13,49	28,1	13,11	19,5

Distribusjon

Distribusjon av legemidlet er vanligvis rask. Graden av plasmaproteinbinding er lav sammenlignet med andre antihistaminer (24 % til humant albumin). Doksylamin passerer blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon

Biotransformasjon av doksylamin er ikke grundig studert, og enzymer som er involvert har ikke blitt identifisert. Hovedmetabolismeveier er *N*-demetylering, *N*-oksidering, hydroksylering, *N*-acetylering, *N*-dealkylering og spalting av eter. Doksylamin er en fenobarbital-lignende induktor av cytokrom P450 hos mus, men det er fortsatt uklart om doksylamin kan fungere som en enzyminduktor hos mennesker.

Eliminasjon

Doksylaminsuksinat har en halveringstid på ca. 10-13 timer hos friske unge voksne, økende til ca. 12-16 timer hos eldre. Legemidlet utskilles hovedsakelig via urin som doksylamin (ca. 60 %) i uforandret form, og som nordoksylamin og dinordoksylamin metabolitter.

Det er manglende farmakokinetiske data på doksylamin hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon. Økt eksponering av legemidlet er imidlertid forventet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Data fra prekliniske studier indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet, kronisk toksisitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Toksisitetsstudier ved gjentatte doser har vist at peroral administrasjon av doksylamin fører til leverskader hos gnagere. Doksylamin er en potent induktor (fenobarbital-lignende) av cytokrom P450 i lever hos mus, selv om det ikke er vist induksjon hos mennesker. Toksisitetsstudier med gjentatte doser hos hund resulterte i redusert vektøkning, og i tillegg mydriasis og tremor.

I karsinogenitetsstudier (104 uker), har doksylamin induisert leversvulster hos mus og rotter, og svulster i skjoldbruskkjertelen hos mus. Induksjon av cytokrom P450 og tyroksin glukuronidering, med påfølgende reduksjon i tyroksinnivåer i serum og økning i tyreoidestimulerende hormon, er de mest sannsynlige mekanismene bak induksjon av disse svulstene hos dyr. Denne mekanismen er ikke ansett som relevant for mennesker. I studiene som er beskrevet ovenfor er data for systemisk eksponering manglende.

Studier i mus viser at doksylamin krysser placenta, og legemidlet er påvist i museembryo ved høyere konsentrasjoner i plasma enn hos de drektige hunnmusene. Ingen effekter på fertiliteten hos rotter er observert selv ved doser langt høyere enn det som er anbefalt i klinisk praksis. Data på peri- og postnatal utvikling mangler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hjelpestoffer i kjernen:

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat (E341)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelseglykolat (type A) (potetstivelse)

Kolloidal vannfri silika (E551)

Magnesiumstearat (E-572)

Hjelpestoffer i drasjering for Zonat 12,5 mg:

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Makrogol 40 stearat, type I (E431)

Propylenglykol (E1520)
Titandioksid (E171)
Kochenillerød A (E124)
Makrogol 400
Makrogol 6000

Hjelpestoffer i drasjering for Zonat 25 mg:

Hyppromellose (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Makrogol 40 stearat, type I (E431)
Propylenglykol (E1520)
Titandioksid (E171)
Makrogol 8000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zonat 12,5 mg filmdrasjerte tabletter leveres i aluminiumsblistre. Pakningsstørrelser på 7 og 14 tabletter.

Zonat 25 mg filmdrasjerte tabletter leveres i aluminiumsblistre. Pakningsstørrelser på 7, 14 og 35 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Karo Pharma AS
Østensjøveien 27
Postboks 6733 Etterstad
0609 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Zonat 12,5 mg: 13-9540
Zonat 25 mg: 13-9505

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. januar 2016

Dato for siste fornyelse: 17.09.2017

10. OPPDATERINGSDATO

11.07.2023